Aus der Inneren Abteilung des Karl-Olga-Krankenhauses
Stuttgart
Direktor: Professor Dr. med. H. Dennig

Virushepatitis und Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
REINHILDE BRUCKMANN
aus Stuttgart

1962

7107

Virushepatitis und Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Eberhard Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt

von

GERHILDE BRUCKMANN

aus Stuttgart

1992

Aus der Inneren Abteilung des Karl-Olga-Krankenhauses
Stuttgart
Direktor: Professor Dr. med. H. Dennig

Virushepatitis und Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
REINHILDE BRUCKMANN
aus Stuttgart

1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan:	Professor Dr. E. Tonutti
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. Dennig
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. Roemer

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Gliederung

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Virushepatitis	2
III.	Virushepatitis und Schwangerschaft	
	A. Einfluß der Schwangerschaft auf die Virushepatitis	12
	B. Einfluß der Virushepatitis auf den Schwangerschaftsverlauf	22
	C. Einfluß der Virushepatitis auf die Frucht	26
	D. Komplikation durch Gestosen	43
IV.	Eigene Fälle	46
V.	Auswertung	70
VI.	Schwangerschaftsunterbrechung	78
VII.	Zusammenfassung	82

I. Einleitung

Schon in der Antike finden sich Hinweise auf Gelbsuchtepidemien. So war bereits Hippokrates und Plinius die infektiöse Gelbsucht bekannt (COCKAYNE). Papst Zacharias schrieb im achten Jahrhundert an Bonifatius in Deutschland, er solle Kranke mit Gelbsucht isolieren (FINDLAY). Aus dem 18. und 19. Jahrhundert stammen eingehende Berichte über Massenerkrankungen an Gelbsucht in fast ganz Europa. Dieser alten Ärztegeneration erschien das Zusammentreffen von Gelbsucht und Schwangerschaft bereits als "signum mali ominis" (cit. nach KLIER). Zu einer besonderen Häufung der Virushepatitis kam es in den letzten beiden Weltkriegen, während sie in unseren Gegenden nach dem Krieg zumeist nur noch endemisch auftritt.

Eine Reihe von Virushepatitisfällen in der Schwangerschaft, die an unserer Klinik zur Beobachtung kamen, haben uns veranlaßt, die umfangreiche neuere Literatur auf die Beziehungen zwischen Virushepatitis und Schwangerschaft hin durchzusehen. Es kam uns darauf an festzustellen, inwieweit der Verlauf der Virushepatitis durch eine Schwangerschaft beeinflußt wird, und ob bei solchen Graviditäten mit einer vermehrten Mißbildungshäufigkeit der Frucht zu rechnen ist, wie dies bei Röteln der Fall ist. Bei dieser Fragestellung mußten wir uns notwendigerweise auch mit den Aussichten einer Schwangerschaftsunterbrechung beim Zusammentreffen von Virushepatitis und Gravidität beschäftigen.

II. Virushepatitis

Zur Darstellung des gesamten Krankheitsbildes wurde die Literatur folgender Autoren benützt:
BECKMANN, BEIGLBÖCK, BÜCHNER, CULLINAN, DENNIG, GROSSE-BROCKHOFF, GUTZEIT, HAVENS, HEGGLIN, HEILMEYER, HOFF, KACZMARECK, KRESBACH, SIEDE, STOKES und WOLF.

Ätiologie

Die Erreger der Virushepatitis sind hepatotrope Viren. Nach allgemeiner Anschauung verursacht das A-Virus die Hepatitis epidemica, das B-Virus die Serumhepatitis. Es ist dabei noch unentschieden, ob es sich bei den Erregern der Virushepatitis um zwei Virusvarianten oder um zwei verschiedene Virusarten handelt (KRESBACH).

Bei der Virushepatitis lassen sich im Leberparenchym elektronenmikroskopisch Einschlußkörperchen nachweisen, ihre Beziehung zu den Hepatitisviren ist vorerst noch ungeklärt (FELLINGER). Die Erreger können jedoch aus Blut, Duodenalsaft, Fäces und Urin von Hepatitiskranken gezüchtet werden (SIEDE, MEDING und LUZ, VERLINDE und BOER). Sie sind bei 100 mμ Porengröße filtrierbar, kältestabil und von hoher Resistenz gegen chemische und physikalische Einwirkungen (HAVENS). Die Virulenz ändert sich mit den Untersuchungsbedingungen.
Blut- und Stuhlaufbereitungen von Virushepatitispatienten erlauben im Experiment die Übertragung der Erkrankung auf den Gesunden (NEEFE und STOKES, FINDLAY und WILLCOX, HAVENS, VOEGT, CAMERON, MC CALLUM). Im Gegensatz hierzu ließ sich für Labortiere noch kein sicherer Passagemodus auffinden.
Die Empfänglichkeit des menschlichen Organismus für das A-Virus ist beträchtlich: bei intensiver und langdauernder Exposition erkranken zehn bis fünfundzwanzig Prozent der exponierten Personen (GUTZEIT).

Die Disposition ändert sich mit Alter, Allgemeinzustand, Geschlecht und durchgemachten Erkrankungen. So erkranken an der Hepatitis epidemica in erster Linie Kinder und jugendliche Erwachsene, besonders aber dann wenn der Allgemeinzustand durch langdauernde Unterernährung beeinträchtigt ist. Eine erhöhte Morbidität findet sich weiter bei weiblichen Personen in der Pubertät, in der Schwangerschaft und im Klimakterium; ferner bei Menschen, deren Anamnese eine Gastroenteritis oder Ruhr aufweist (HAVENS,GUTZEIT). Über die Dispositionsverhältnisse für das B-Virus ist nichts sicheres bekannt.

Epidemiologie

Bei der Unterscheidung von Hepatitis epidemica und Serumhepatitis sind wir heute noch weitgehend auf epidemiologische Gesichtspunkte angewiesen.
Die Hepatitis epidemica tritt, abgesehen von sporadischen Fällen, vorwiegend endemisch oder pandemisch auf (GUTZEIT) und bevorzugt dabei Herbst und Winter, ohne daß aber eine strenge jahreszeitliche Bindung angenommen werden darf (SIEDE, HAVENS u.a.). Befallen werden aufgrund der Dispositionsverhältnisse vorwiegend Kinder und jugendliche Erwachsene. Die Übertragung erfolgt von Mensch zu Mensch durch fäkal-orale Schmierinfektion. Sie wird begünstigt durch räumliche Enge und mangelhafte Hygiene, wie sie besonders in Wohn- und Arbeitslagern gegeben sind. Als weiterer Übertragungsmodus wird eine Tröpfcheninfektion vom Nasopharynx aus in Erwägung gezogen (MILOJCIC), überzeugende Beweise für diese Annahme stehen aber noch aus. Die Infektionsquelle bilden Patienten im akuten Stadium, Inkubante, Rekonvaleszente und klinisch gesunde Virusträger. Über die Dauer der Infektionsität besteht keine einheitliche Anschauung; der Höhepunkt der Ansteckungsfähigkeit wird dagegen allgemein im akuten Stadium angenommen. Die Inkubationszeit der Hepatitis epidemica beträgt 15 bis 60 Tage.

Die Serumhepatitis tritt vorwiegend sporadisch auf, doch kommen besonders unter Kriegsbedingungen auch Massenerkrankungen vor. Eine jahreszeitliche Bindung besteht nicht. Die Übertragung erfolgt parenteral durch verschiedenartige Eingriffe wie zum Beispiel Injektionen, Blutentnahmen, Transfusionen, Infusionen, Operationen und Vaccinationen mit unzureichend sterilisierten Instrumenten. Die Übertragung wird also durch mangelhafte mechanische und thermische Keimfreimachung sowie jede Art einer ungenügenden Sterilisation begünstigt. Der parenterale Übertragungsmodus bringt es mit sich, daß von der Serumhepatitis alle Altersklassen befallen werden, und die Anamnesen in einem hohen Prozentsatz der Fälle einen Eingriff aufweisen. Eine intrauterine Übertragung wird von manchen Autoren diskutiert (STOKES und Mitarb.). Als Infektionsquelle für die Serumhepatitis kommen wie bei der Hepatitis epidemica Kranke im akuten Stadium, Inkubante, Rekonvaleszente und klinisch gesunde Virusträger in Frage. Letztere machen etwa 0,2 bis 0,5 % der Gesamtbevölkerung aus (HAVENS, STOKES, KRESBACH). Die Dauer der Infektiosität ist unbekannt; man weiß jedoch, daß noch Monate bis Jahre nach Überstandener Erkrankung ein Virusnachweis aus dem Blut möglich ist. Die Inkubationszeit der Serumhepatitis beträgt 45 bis 180 Tage.

Die Immunitätsfrage ist für beide Formen der Virushepatitis noch nicht befriedigend geklärt. Bei der Hepatitis epidemica sprechen epidemiologische Beobachtungen für die Ausbildung einer lang dauernden, unter Umständen sogar lebenslänglichen Immunität nach Überstehen der Erkrankung. Für die Serumhepatitis darf wegen des artificiellen Übertragungsmodus das Fehlen einer Immunität nach durchgemachter Erkrankung angenommen werden (HAVENS). Soweit der ganze Fragenkomplex heute zu überschauen ist kann nur als sicher gelten, daß es keine gekreuzte Immunität zwischen den beiden Formen der Virushepatitis gibt.

Das Überstehen der Hepatitis epidemica scheint sogar eine gewisse Disposition für die Serumhepatitis zu schaffen (HÖRSTEBROCK).

Pathologische Anatomie und Physiologie

Makroskopisch ist die Leber bei der Virushepatitis vergrößert, die Konsistenz vermehrt, am freien Rand abgestumpft und infolge der entzündlichen Hyperämie von rötlicher Farbe.
Mikroskopisch finden sich im periportalen Gewebe neben Schwellungen und mitotischer Vermehrung der ortsständigen Mesenchymzellen entzündliche Infiltrate aus Plasmazellen, Lymphozyten und Granulozyten. Das Epithel der Leberläppchen zeigt alle Übergänge von trüber Schwellung bis zur umschriebenen Nekrose. Plasma und Kerne können azidophile Einschlußkörperchen, in Fällen von schwerem Ikterus auch feinkörnige Gallenfarbstoffablagerungen enthalten. Die Sinusoide lassen Wucherungen der Wandzellen, aber auch deren monozytoide Umwandlung und Übertritt in den Blutstrom erkennen. In den Gallenkapillaren kommen verzweigte gelb-dunkelgrüne Gallenthromben zur Darstellung.
EPPINGER hat darauf hingewiesen, daß durch die Störung in der Leberstruktur eine Kommunikation zwischen Gallen- und Lymphräumen entstehen könnte, die den Übertritt von Galle in die Gewebssäfte zu erklären vermag. Infolge der Erkrankung des Leberparenchyms kommt es zu einer Erschwerung der hepatogenen Eiweißsynthese und Eiweißstapelung, was unter anderem in einer Verminderung der Albumine, des Fibrinogens und des Prothrombins, außerdem im Auftreten pathologischer Globulinarten zum Ausdruck kommt. Auch führt die Leberschädigung zu einer mangelhaften Fixation der Kohlenhydrate in Form von Glykogen in der Leber, nach Zuckerbelastungen zeigen sich leichter Hyperglykämie und Glykosurie als beim Gesunden. Verarmt die Leber an Glykogen, so wird das Fett aus den Depots mobilisiert.
Glykogenbestand und Fettinfiltration der Leberzellen verhalten sich antagonistisch. Im Blut und Urin können Ketonkörper auftreten, die Cholesterinester im Blut können abfallen. Bei der Virushepatitis kommt es weiter zu einer Störung im Wasser- und Mineralstoffwechsel, was durch eine Neigung zur Wasserretention im Beginn der Erkrankung angezeigt wird. Dies wird dem Freiwerden von antidiuretisch

wirksamen Substanzen, der mangelhaften Inaktivierung des Adiuretins durch die Leber und der bei der Hepatitis erhöhten Kapillarpermeabilität zugeschrieben. Letzteres kann auch die verschiedenen Trans- und Demineralisationen erklären.

Symptomatologie

Auf das 5 bis 11 Tage betragende präikterische Stadium der fieberhaften Allgemeininfektion mit gastrointestinalen Erscheinungen folgt das ikterische Stadium von ungefähr 2 bis 4 Wochen. Daran schließt sich das postikterische Stadium von verschiedener Zeitdauer an. (SIEDE)
Die Beschwerden treten im präikterischen Stadium auf und schwinden mit Einsetzen des Ikterus weitgehend. Die Patienten klagen über allgemeines Krankheitsgefühl verbunden mit Mattigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Frostgefühl sowie nicht selten Gelenk- und Muskelschmerzen. Im Vordergrund stehen dyspeptische Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz sowie Völle- Druck- und Schmerzgefühl besonders im Oberbauch, das in seltenen Fällen kolikartigen Charakter annehmen kann. Das lästige Hautjucken tritt in einem Teil der Fälle bereits im präikterischen Stadium auf. An objektiven Krankheitszeichen ist in vielen Fällen als erstes eine Temperaturerhöhung nachweisbar. Sie beträgt beim Erwachsenen im Durchschnitt 1 bis 1,5° und überschreitet diesen Wert beim Kind oft erheblich. Der Temperaturkurvenverlauf zeigt im typischen Falle während des präikterischen Stadiums ein remittierendes Fieber mit plötzlichem Anstieg und lytischem Abfall bei einsetzendem Ikterus; das ikterische Stadium ist temperaturfrei; im postikterischen Stadium kommen subfebrile Temperaturen vor. Der Ikterus macht sich zuerst an den Skleren bemerkbar und greift dann rasch auf die Haut über, deren Kolorit alle Abstufungen zeigen kann. Der ikterische Pruritus zieht oft ausgedehnte Kratzeffekte nach sich. Exantheme und Hautblutungen kommen vor; letztere sind prognostisch von ernster Bedeutung.

Die Leber ist vergrößert, druckschmerzhaft und konsistenzvermehrt; die Leberoberfläche glatt, der untere Leberrand stumpf. Die Leberschwellung kann den ganzen Krankheitsverlauf überdauern und entspricht nicht immer der Intensität des Ikterus. Die Milz ist in etwa 1/3 der Fälle vergrößert, konsistenzvermehrt und selten druckschmerzhaft. Von seiten des Magen-Darmkanals treten in wechselndem Umfang Erbrechen, Flatulenz, Obstipation und Diarrhoe auf. Der Stuhl ist im präikterischen Stadium hell und kann mit zunehmender Gelbsucht grau, lehmig-tonig oder völlig acholisch werden. Von seiten des Kreislaufes besteht während der Temperaturerhöhung eine Tachycardie, die mit zunehmender Paracholie in eine deutliche Bradycardie umschlägt. Hypotonie und Erregungsrückbildungsstörungen wechselnden Ausmaßes ergänzen in einem Teil der Fälle das Bild der Kreislaufveränderungen.

Das Blutbild zeigt bei regelrechtem roten Anteil und mäßig veränderter Leukozyten-Gesamtzahl vielfach eine relative Lymphocytose. Die Plasmazellen neigen als Ausdruck der Virusinfektion zur kleinplasmazellulären Metamorphose; typisch sind die großen, basophilen Virozyten mit exzentrisch gelegenem Kern.
Die Blutkörperchensenkungsreaktion läßt meist im Beginn und gegen Ende der Erkrankung eine mäßige Sedimentationsbeschleunigung erkennen. Das Serumbildirubin ist erhöht, die Hyperbilirubinämie ist anfänglich nur durch direkt bestimmbares, im weiteren Verlauf auch durch indirekt bestimmbares Bilirubin bedingt. Die Höhe des Serumbilirubinspiegels ist kein zuverlässiger Gradmesser für die Schwere der Leberparenchymschädigung. Das Plasmagesamteiweiß ist in der Regel unverändert. Elektrophoretische Untersuchungen decken jedoch eine Verschiebung der Plasmaeinweißfraktionen mit Verminderung der Albumine und Vermehrung der β sowie γ Globuline auf. Dementsprechend lassen die Serumlabilitätsproben - Takata-Araprobe, Thymolprobe, Cadmiumprobe, Cephalintest, Cholesterintest, Zinksulfattest und Weltmannband - positive jedoch unspezifische Ausschläge erkennen. Die Aktivität der Serum-Glutaminat-Oxalacetat- und Serum-Glutaminat-Pyruvat-Transaminasen ist deutlich, die der al-

kalischen Phosphatase mäßig erhöht. Der Serumeisenspiegel zeigt ebenfalls eine beträchtliche,der Serumkupferspiegel eine weniger ausgeprägte Erhöhung. Die Elimination des Bromsulfaleins aus dem Blut läßt eine erhebliche Verzögerung erkennen. Zur weiteren Diagnostik lassen sich neben anderen weniger häufig geübten Untersuchungen die Testacidprobe, der Hippursäuretest, die Galaktoseprobe, der Volhardsche Wasserversuch und Quicktest heranziehen.
Die Diurese ist im Beginn des ikterischen Stadiums herabgesetzt und wird bei abblassender Gelbsucht vorübergehend überschießend. Der Urin enthält im Vorstadium vermehrt Urobilinogen und Urobilin, mit Einsetzen des Ikterus tritt harnfähiges Bilirubin in den Urin über und verleiht ihm die charakteristische bierbraune Färbung. Das Maß der Bilirubinurie steht in enger Beziehung zum Grade der Hyperbilirubinämie. Im ikterischen Stadium geht die Ausscheidung der Urobilinkörper zurück und steigt bei abblassender Gelbsucht vorübergehend nochmals an. Eine leichte Albuminurie ist - besonders während der Fieberperiode - nicht selten. Sie kann vergesellschaftet mit Erythrocyturie und Zylindrurie auftreten. Acetonkörper kommen ganz vereinzelt, Thyrosin- und Leuzinkristalle nur in sehr schweren Fällen im Urin zur Beobachtung. Weitere Symptome können sich von seiten der Schleimhäute in Form von Konjunctivitis, Rhinitis, Pracheitis oder Bronchitis bieten. Gelegentlich kommt auch eine Beteiligung des lymphatischen Systems mit einer generalisierten Lymphadenitis vor.

Diagnose

Die Annahme einer Virushepatitis bleibt, solange es noch keine spezifische Nachweismethoden gibt, eine Vermutungsbeziehungsweise Wahrscheinlichkeitsdiagnose. Sie kann mit ziemlicher Sicherheit gestellt werden, wenn in der Anamnese die Möglichkeit einer Kontakt- beziehungsweise Impfinfektion gegeben ist. Eine Abgrenzung der Serumhepatitis von der Hepatitis epidemica durch das klinische Bild ist kaum möglich. Bei der Serumhepatitis soll der Krankheitsbeginn schleichender, ohne Fieber und häufiger mit rheuma-

tischen Gelenkbeschwerden sein. Außerdem werden bei der Serumhepatitis mehr Fälle mit Erythemen und urticariellen Hauterscheinungen beobachtet.

Differentialdiagnose

Am wichtigsten ist die Abgrenzung gegen den mechanischen Ikterus. Dies erfolgt durch den anders gearteten Schmerztyp, durch den Stuhl- und Urinbefund, durch Duodenalsondierung und durch die Bestimmung der alkalischen Phosphatase, der Transaminasen und des Serumeisens.
Eine Trennung vom hämolytischen Ikterus ist durch hämatologische Untersuchungen möglich. Im weiteren müssen noch andere Hepatitisursachen wie Salmonelleninfektionen, Spirochätosen, anderen Viruserkrankungen (infektiöse Mononukleose, Viruspneumonie) Malaria, Lues, Amöben und exogene Intoxikationen ausgeschlossen werden.

Prognose

Bei ausreichender Behandlung und sinnvollem Verhalten des Patienten heilt die Virushepatitis in der Regel vollständig aus. Trotz dieser recht günstigen Prognose, die sich zahlenmäßig auch in der geringen Letalität von 0,04 bis 0,4 % (GUTZEIT u.a.) ausspricht, bleibt neben einer Reihe von anderen Folgezuständen der Übergang in eine maligne oder eine chronische Hepatitis zu fürchten. Die maligne Form der Virushepatitis (SIEDE) kann aus jedem Stadium heraus entstehen und zur Ausbildung einer subakuten oder akuten Leberatrophie führen. Drohende Zeichen einer solchen Entwicklung sind Vertiefung der Gelbsucht, Größenzunahme der Leber, Foetor hepaticus, Tachycardie, Hämorrhagien, Oligurie, Ascites, Bewußtseinstrübung und vermehrt pathologischer Ausfall der Leberfunktionsproben. Massiv einsetzende Leberdystrophie führt zum Tod, in leichteren Fällen ist unter Lebenserhaltung der Ausgang in eine Lebercirrhose oder Narbenleber möglich.
Die chronische Hepatitis kann sich über Jahre hinziehen und in günstigen Fällen allmählich ausheilen; eine große Zahl

der Fälle geht jedoch in eine Lebercirrhose über. Weitere Folgezustände der Virushepatitis sind:
Hepatorenales Syndrom, erworbener hämolytischer Ikterus, Gallenwegserkrankungen, hepatogenes Ulcus, chronische Gastro-Entero-Colitis, posthepatitische Pankreasinsuffizienz und Anacidität. Die Rezidivhäufigkeit der Virushepatitis wird mit etwa 10 % angegeben.

Prophylaxe

Die Vorbeugung hat besonders die hohe Widerstandskraft sowie den fäkal-oralen und parenteralen Übertragungsmechanismus der Hepatitisviren zu berücksichtigen. Hepatitiskranke sollten stationär vier Wochen isoliert werden. Während dieser Zeit sind Eßgeschirr, Bettschüsseln, Wäsche, Kleidung und Gebrauchsgegenstände aller Art der Patienten streng gesondert zu halten. Für alle mit den Kranken unter Isolierungsbedingungen in Berührung kommenden Personen ist größte Sauberkeit und gründliche Desinfektion dringendst angezeigt. Als Desinfektionsmittel sind viruswirksame Präparate wie Havisol, Gevisol und Parmentol unter Berücksichtigung der vorgeschriebenen Konzentration und Einwirkungsdauer heranzuziehen. Auch nach Ablauf der vierwöchigen Isolierung ist die Möglichkeit einer Schmierinfektion mit dem Stuhl zu beachten.
Zur Vermeidung einer parenteralen Übertragung sind sämtliche mit Hepatitispatienten in Kontakt gekommenen Instrumente nach gründlicher mechanischer Reinigung unter Einhaltung aller Kautelen in Heißluft oder Heißdampf zu sterilisieren. Aus dem gleichen Grund sind alle Personen, die zu irgend einem Zeitpunkt eine Hepatitis beziehungsweise eine Gelbsucht durchgemacht haben, als Blutspender ungeeignet.
In Epidemien kann eine Gammaglobulinprophylaxe durchgeführt werden. Für Schwangere wird sie gefordert (MARTINI), ist aber in ihrem Wert besonders bei der Serumhepatitis durchaus umstritten (HAVENS).

Therapie

Für die Virushepatitis gibt es keine spezifische Therapie. Die Behandlung beruht im wesentlichen auf einer Schonung des erkrankten Organs durch Bettruhe und Diät.
Die Kost setzt sich aus ca. 300 gr. Kohlenhydraten, 80 bis 100 gr. Fett und 70 bis 100 gr. Eiweiß pro Tag zusammen. Kochsalz und Flüssigkeit sollten nur in geringem Maß enthalten sein. Daneben können Vitamin C und die Vitamine der B-Gruppe sowie Glucose und Lävulose (per os oder parenteral) gegeben werden. Eine deutliche Verbesserung sieht man bei der Behandlung mit Cortisonderivaten. Galletreibende Medikamente (Decholin, Bilival) können beigefügt werden. Lipo- und hepatotrope Substanzen (Methionin, Cholin, Cystein) haben die anfänglich gesetzten Erwartungen nicht erfüllt. Weiter kommen feucht-warme Kompressen auf die Lebergegend und Duodenalspülungen mit 25%-igem Bitterwasser in Betracht. Eine auftretende Obstipation ist am besten mit Karlsbader Salz zu bekämpfen. Ein Pruritus kann mit heißen Bädern, Essigwasser oder Mentholspiritus, manchmal auch mit Antihistaminica behandelt werden.

III. Virushepatitis und Schwangerschaft

A. Einfluß der Schwangerschaft auf die Virushepatitis

Die qualitativen und quantitativen Veränderungen des weiblichen Organismus in der Schwangerschaft erstrecken sich auch auf die Leber. Über die schwangerschaftsspezifischen Veränderungen dieses Organes im Verlauf einer ungestörten Gravidität liegt eine umfangreiche Literatur mit teilweise sehr widersprechenden Resultaten vor.
HOFBAUER beschrieb 1908 schwangerschaftsspezifische histologische Veränderungen und führte den Begriff der "Schwangerschaftsleber" ein. Die erhobenen Befunde wurden jedoch später durch die Leberbiopsie widerlegt (INGERSLEW,NIXON, DIETEL). Während einer regelrechten Schwangerschaft nimmt das Gewicht der Leber infolge der eintretenden Arbeitshypertrophie und -hyperämie zu. Im Leberparenchym ist der Glykogenbestand vermindert, der Fett- und vielleicht auch Eiweißbestand vermehrt; der Eiweißbedarf des Organes ist sicher gesteigert (ALBANESE). Des weiteren kommt es sowohl im Bereich der Venae centrales als auch der Gallenwege zu einer mehr oder weniger deutlichen Stauung (HEYNEMANN).
Die normale Gravidität kann durchaus zu einer Leberparenchymschädigung führen (SEITZ, DIETEL, KALK). Als Ursachen kommen die Umstellung und Intensivierung des Stoffwechsels während der Schwangerschaft, allergo-toxische Vorgänge, ausgelöst durch Polypeptide und höherpolymere Eiweißkörper der Frucht, und venöse Schwangerschaftsstauung der Leber in Frage. Dementsprechend findet sich häufig ein mehr oder weniger deutlicher pathologischer Ausfall der Leberfunktionsproben, der sich jedoch vielfach nicht sicher reproduzieren läßt (HEYNEMANN, NÜRNBERGER, NEUWELLER).
Mit dem Zusammentreffen von Schwangerschaft und Virushepatitis ergibt sich das Problem ihrer wechselseitigen Beeinflussung. Einerseits ist zu prüfen, welche Wirkungen die Schwangerschaft auf den Verlauf der Hepatitis hat, andererseits ist die Frage zu untersuchen, inwieweit sich die Virushepatitis auf die Schwangerschaft und insbesondere

auf die Frucht auswirkt. Die Häufigkeit des Zusammentreffens von Schwangerschaft und Virushepatitis ist gering (DE LEE, MICKAL, MARTINI, PAUL, CHARLTON, MEYER, MANSELL, HARTMANN und SCHOEN, ZONDEK und BROMBERG, INGERSLEW). Sie wird in der Literatur bezogen auf die Gesamtzahl der Schwangeren mit 0,014 % bis 0,52 %, bezogen auf die Gesamtzahl der im fertilen Alter stehenden Virushepatitispatientinnen mit 5,1 % bis 8,1 % angegeben. Über Einzelheiten unterrichtet Tabelle Nr. 1 und 2.

Autor	Jahr	Zahl der Schwangeren	Zahl der an Virushepatitis erkrankten Schwangeren	Prozent
DE LEE u. GREENHILL	1943	72.000	10	0,014
ZONDEK u. BROMBERG	1948	3.328	29	0,34
MICKAL	1951	69.186	15	0,022
PAUL	1955	46.000	10	0,022
MEYER	1955	1.550	8	0,52
CHARLTON	1957	136.179	23	0,0168

Tabelle Nr. 1

Autor	Jahr	Zahl d.Frauen m.Virushep.	Zahl d.Schwangeren m.Virushepatitis	Prozent
SCHUBERT PETERS	1943-1953	321	26	8,1
MARTINI u.Mitarb.	1947-1950	702	37	5,3
DÖRFLER	1950-1957	1.179	60	5,1

Tabelle Nr. 2

Die Häufigkeit der Kombination von Virushepatitis und Schwangerschaft schwankt mit dem epidemiologischen Verhalten der Virushepatitis (MANSELL, SCHUBERT, PAUL). MANSELL beobachtete bei einer Virushepatitisepidemie eine Graviditätsmorbidität von 0,85 % im Gegensatz zu 0,02 % bei sporadischen Fällen. Wie zu erwarten brachte die absolute Zunahme der Virushepatitis in den letzten Jahren auch ein häufigeres Auftreten dieser Erkrankung während der Gravidität mit sich (MEYER, DÖRFLER). Die Ätiologie der Virushepatitis in der Schwangerschaft weist einige dispositionelle Besonderheiten auf: Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, insbesondere Unterernährung der Graviden, erhöht die Anfälligkeit für eine Virushepatitis (MARTINI, EZES, ZONDEK, ARELLANO). Das Alter der Schwangerschaft ist ein weiterer disponierender Faktor, nicht aber das Alter der Graviden (HARTMANN, MICKAL). Die Virushepatitis tritt bevorzugt in der zweiten Schwangerschaftshälfte und hier wieder besonders häufig im dritten Trimenon auf (MICKAL, HARTMANN, SCHUBERT, LONG, PAUL, MEYER, DÖRFLER, INGERSLEW, HOUEL). Die Beobachtungen darüber sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Autor	Fälle	2. Schwangerschaftshälfte	
SCHUBERT u. PETERS	26	18	
HARTMANN u. SCHOEN	25	17	
		2. Trimenon	3. Trimenon
DÖRFLER	55	25	20
HOUEL u. Mitarb.	22		19
FRUCHT u. METCALFE	17	6	10
MICKAL	15	4	11
PAUL	10	4	6
LONG	9	3	5
MEYER	8	1	6

Tabelle Nr. 3

Die erhöhte Morbidität in der zweiten Schwangerschaftshälfte wird auf vermehrte Leberbelastung bei fortgeschrittener Schwangerschaft zurückgeführt (THORLING, SCHUBERT, EZES). Hier könnte man sich fragen, ob die Blutentnahmen, die am Anfang der Schwangerschaft häufig durchgeführt werden, nicht vielleicht auch dazu beitragen könnten, daß die Virushepatitis - das heißt in diesem Fall die Serumhepatitis - in der 2. Schwangerschaftshälfte bevorzugt auftritt.

Einige Autoren sind übrigens der Ansicht, daß Mehrgebärende an einer Virushepatitis leichter erkranken als Erstgebärende (MICKAL, EZES, HOUEL, ARELLANO). Trotz der bei Schwangeren bestehenden Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Fruchtalter und vielleicht auch Geburtenzahl scheint die Gesamtempfänglichkeit für eine Virushepatitis bei Graviden und Nichtgraviden gleich zu sein (THORLING, MARTINI, HARTMANN).
Die klinische Symptomatologie der Virushepatitis in der Schwangerschaft zeigt im gesamten Schrittum keine oder nur geringe Abweichungen vom bekannten Bild der Virushepatitis. Im Vordergrund stehen Ikterus, allgemeines Krankheitsgefühl, gastrointestinale Beschwerden und Leberschwellung. Ein Pruritus wird bei Schwangeren häufiger beobachtet als bei Nichtschwangeren (THORLING, ZONDEK). Diese Besonderheit wird der Kombination von Schwangerschaft und Virushepatitis zugeschrieben (THORLING). Nach ZONDEK und BROMBERG sollen bei Graviden die Prodromalsymptome zum Teil noch im ikterischen Stadium anhalten, außerdem finde sich öfter als sonst eine Bradycardie. Die Laborbefunde zeigen in den Untersuchungen der meisten Autoren keine nachweisbaren Unterschiede. Bei der Leukocytenzahl und der Blutkörperchensenkungsreaktion setzt sich die durch die Schwangerschaft typische Erhöhung durch (MARTINI, HARTMANN). Gelegentlich wird eine Sub- oder Anacidität des Magensaftes beobachtet (HARTMANN und SCHOEN). Das Gesamteiweiß ist nach MARTINI in allen Fällen erniedrigt.
MÄHRLEIN, KAWARTH und MOSSERT versuchten 1958 durch wiederholte, elektrophoretische Untersuchungen ein typisches Verhalten der Serumproteine beim Zusammentreffen von Virushepatitis und Schwangerschaft aufzudecken. Außer der konstant fehlenden Vermehrung der γ - Glubuline konnte kein charakteristisches Elektrophoresebild ermittelt werden. HARTMANN und SCHOEN stellten in 30 % ein verkürztes Weltmannband fest. Eine Hypoprothrombinämie sahen LONG und Mitarb. in allen Fällen, EZES und BOURDON dagegen nur in sehr schweren Fällen.
Dem Verlauf der Virushepatitis in der Gravidität wird in

der Literatur die größte Aufmerksamkeit geschenkt. Die dargestellten Anschauungen sind unterschiedlich (siehe dazu Tabelle Nr. 4 Seite 20)
Die Schwangerschaft hat nach HARTMANN und SCHOEN, DÖRFLER, MARTINI und Mitarb., THORLING, ELLEGAST und Mitarb., O'CONELL, INGERSLEW und TEILUM, MEYER, SAURER keinen ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Virushepatitis. HARTMANN und SCHOEN beobachteten bei ihren 25 Fällen keinen chronischen oder tödlichen Verlauf der Hepatitis. In der Katamnese zeigten 3 Patientinnen posthepatitische Beschwerden. DÖRFLER konnte bei seinem Krankengut von 60 Schwangeren keinen Unterschied in der Schwere der Erkrankung gegenüber Nichtschwangeren feststellen. ELLEGAST und Mitarb. fanden in ihren Untersuchungen von 69 Graviden bei der Mehrzahl einen schnellen und leichten Verlauf der Virushepatitis. Immerhin kam ein Todesfall zur Beobachtung, für den die Belastung durch eine Zwillingsschwangerschaft angeschuldigt wird. MARTINI, v.HARNACK und NAPP sahen unter 57 Schwangeren einen Exitus infolge akuter Leberatrophie. Die Autoren glauben, daß dieser tödliche Ausgang auf das höhere Alter der Patientin, eine intercurrent aufgetretene Pyelitis sowie auf eine Virulenzsteigerung nach zweifacher Viruspassage (2 Kinder der Patientin erkrankten vorher an Hepatitis) zurückzuführen ist.
MARTINI und Mitarb. sind der Ansicht, daß in der Regel die Virushepatitis auch in der Gravidität leicht verläuft, jedoch sollen Rezidive bei Schwangeren häufiger auftreten als bei Nichtschwangeren. BÜRGER berichtete 1943, daß nach der Rochlitzer Epidemie Frauen in der Gravidität besonders schwere Rezidive bekamen. Von LEY und LIEBEL wurde das Ausmaß und die Häufigkeit einer diffusen Hepatopathie nach einer Virushepatitis in der Gravidität untersucht. Bei 43 Schwangeren und bei 42 Nichtschwangeren wurde im Anschluß an die Virushepatitiserkrankung wiederholt der Ausfall verschiedener Serumlabilitätsproben geprüft. Es ergab sich bei den Schwangeren in 51 % und bei Nichtschwangeren in 33 % eine Hepatopathie leichten bis mittelschweren Grades. Nach Ansicht der Autoren zeigen diese Zahlen keine

bemerkenswerten Unterschiede zwischen Schwangeren und Nichtschwangeren. Die Autoren kommen deshalb zu dem Schluß daß die Virushepatitis in der Gravidität keine bedenklicheren Spätschäden zur Folge hat als die Virushepatitis allein. Eine beträchtliche Anzahl von Autoren vertritt jedoch die Ansicht, daß die Schwangerschaft durchaus zu einem schweren oder sogar tödlichen Verlauf der Virushepatitis führen kann (SCHUBERT und PETERS, LONG, BOYSEN und PRIEST FRUCHT und METCALFE, CHARLTON, HOLLER, EZES und BOURDON, ZONDEK und BROMBERG, ARELLANO und Mitarb., DIETEL, FEKETE Bei Schubert und PETERS verliefen 8 von 25 Fällen schwer, eine Patientin starb im Koma hepaticum. LONG und Mitarb. beobachteten bei 9 Hepatitiskranken Schwangeren im ersten und im zweiten Graviditätsdrittel Ausheilungen oder Übergänge in einen chronischen Verlauf, im dritten Trimenon dagegen eine hohe Mortalität (2 von 5). Auch FRUCHT fand bei seinen 17 Patientinnen im 3. Schwangerschaftsdrittel eine größere Tendenz zum chronischen Verlauf (9 Frauen) und eine höhere Mortalität (2 Frauen). In den Untersuchungen von CHARLTON war dagegen in der Frühschwangerschaft die Letalität größer: von 23 Graviden verstarben 6 im Koma hepaticum, alle Todesfälle erfolgten vor der 28.Schwangerschaftswoche. MICKAL verlor 2 von 15 Patientinnen durch Exitus an akuter Leberatrophie. Nach HOLLER verläuft die Virushepatitis beim Zusammentreffen mit einer Gravidität häufiger mit Komplikationen. Von 14 Schwangeren starb eine Patientin an akuter Leberatrophie, bei 2 Frauen entwickelte sich eine Zirrhose, eine Patientin bekam noch in der Schwangerschaft und 2 Patientinnen nach der Entbindung eine Cholelithiasis. ZONDEK und BROMBERG sahen 1947 bei einer Virushepatitisepidemie in Palästina unter 29 erkrankten Schwangeren 9 Fälle mit Zeichen einer Leberinsuffizienz, von diesen starben 5 an akuter Leberatrophie. Ungewöhnliche Schweregrade der Virushepatitis in der Schwangerschaft wurden außerdem noch von DIETEL (2 von 8 gestorben) und von FEKETE (Beschreibung von 3 tödlich verlaufenden Fällen bei unbekannter Gesamtzahl) beobachtet.

Die Virushepatitis scheint in der epidemischen Form und in unterentwickelten Ländern bei Graviden besonders maligne zu verlaufen. SAINT-VEL berichtete 1862 von einer Epidemie auf Martinique, wo von 30 hepatitiskranken Schwangeren 20 starben. PHATAK und PATIL verloren 1955 bei einer Virushepatitisepidemie in Gwalior 13 von 29 Graviden. Weitere Berichte stammen von den Philippinen (ARELLANO und Mitarb.), wo 4 von 8 hepatitiskranken Schwangeren starben und aus Algerien (EZES und BOURDON), wo 22 Todesfälle von 36 Schwangeren mit Hepatitis beobachtet wurden.
1960 untersuchte LYON die Frage, ob das in der Schwangerschaft und besonders im letzten Drittel der Gravidität vermehrt gebildete physiologische Cortisol den Verlauf von Virusinfektionen beeinflussen kann. Da bei Leberkrankheiten an sich schon das Cortisol vermehrt ist (BROWN, WILLARDSON, SEMMELS und TYLER), haben hepatitiskranke Schwangere in den Spätstadien der Gravidität einen besonders hohen Cortisolblutspeigel. Die Cortisolvermehrung verursacht eine Hemmung der Antikörperproduktion und kann daher eine bereits bestehende Immunität mindern oder eine Reinfektion ermöglichen. Als Folge kann sich eine massive Ausbreitung der Infektion und das Bild einer schweren Virushepatitis ergeben (LYON).
Zusammenfassend darf gesagt werden, daß viele Autoren der Schwangerschaft keinen ungünstigen Einfluß auf den Verlauf der Virushepatitis beimessen. Zahlreiche Stimmen sprechen sich aber auch für einen schwereren Verlauf der Virushepatitis mit erhöhter Letalität, für schwerere Rezidive und eine Häufung posthepatitischer Komplikationen aus.

Jahr	Ort	Autor	Kranken-zahl	Todes-fälle	sonstiger Verlauf
1943	Zürich	SAURER	3	Ø	gutartig
1947	Palästi-na	ZONDEK u. BROMBERG	29	5	4 schwer
1951	Stock-holm	INGERSLEW u. TEILUM	91	1	1 schwer
1951	N.Orleans	MICKAL	15	2	leicht
1952	Hamburg	DIETEL	8	2	
1952	Boston	O'CONELL	2	Ø	
1952	Hamburg	MARTINI, v.HARNACK	60	Ø	
1953		u.NAPP	57	1	
1954	Wien	HOLLER	14	1	2 Lebercirrhos
1954	Tübingen	SCHUBERT u.PETERS	26	1	8 mittelschwe
1954	Wien	ELLEGAST u.Mitarb.	69	1	leicht
1954	U.S.A.	FRUCHT u. METCALFE	17	2	9 chronisch
1955	Göttin-gen	HARTMANN u.SCHOEN	25	Ø	leicht
	Übertrag		416	16	

Jahr	Ort	Autor	Kranken-zahl	Todes-fälle	sonstiger Verlauf
	Übertrag		416	16	
1955	Falun (Schweden)	THORLING	26	ø	leicht
1955	Halle	MEYER	8	ø	
1955	Chikago	LONG u. Mitarb.	9	2	1 chronisch
1957	Leipzig	DÖRFLER	60	ø	leicht-mittel-schwer
1957	N.Orleans	CHARLTON	23	6	
1961	Stuttgart	Eigene Fälle (siehe S. 46)	21	ø	3 schwer
	Insgesamt		563	24 = 4,3 %	

Tabelle Nr. 4

Aus der Tabelle ergibt sich, daß die Virushepatitis in der Gravidität eine Letalität von etwa 4,3 % hat, während die Sterblichkeit der Virushepatitis ohne Gravidität mit 0,04 - 0,4 % (GUTZEIT) angegeben wird. Dies besagt also, daß die Letalität in der Schwangerschaft 10 bis 100 mal höher sein kann. Die Todesfälle wurden von den meisten Autoren am Ende der Schwangerschaft beobachtet, was sich schon allein aus der Tatsache erklären läßt, daß die Virushepatitis bevorzugt in dieser Zeit auftritt. Nur CHARLTON fand in seinen

Untersuchungen in der Frühschwangerschaft eine höhere Letalität (alle Todesfälle wurden vor der 28. Schwangerschaftswoche beobachtet).

B. Einfluß der Virushepatitis auf den Schwangerschaftsverlauf

Eine gestörte Schwangerschaft liegt vor, wenn es in ihrem Verlauf zu einer Fehl- oder Frühgeburt, zu einer Übertragung oder Extrauteringravidität kommt (MARTIUS). Beim Abort erfolgt die Ausstoßung der Frucht vor, bei der Frühgeburt nach erreichter selbständiger Lebensfähigkeit. Die Zeitgrenze liegt in der 28. Schwangerschaftswoche. Das Zusammentreffen von Schwangerschaft und Virushepatitis kann zu Schwangerschaftsstörungen in Form eines Aborts oder einer Frühgeburt führen, da neben Anomalien auch Erkrankungen der Mutter, der Frucht und ihrer Anhänge als Ursachen hierfür in Frage kommen.
In der Literatur besteht weitgehende Übereinstimmung darin, daß die Virushepatitis in der Schwangerschaft zu einer größeren Frühgeburtenhäufigkeit führt, siehe dazu Tabelle Nr. 5, Seite 25 (MARTINI, DÖRFLER, HARTMANN, PAUL, SCHUBERT CHARLTON, HOLLER, MICKAL, LONG, GROS, ELLEGAST und Mitarb., DIETEL, SANDER). MARTINI und Mitarb. fanden 1952 unter 60 hepatitiskranken Graviden bei 3 Patientinnen einen Abort und bei 5 Patientinnen eine Frühgeburt.
1953 untersuchten dieselben Autoren weitere 57 Fälle, sie sahen bei 4 Frauen einen Abort und bei 11 Frauen eine Frühgeburt. MARTINI und Mitarb. kamen zu dem Ergebnis, daß die Virushepatitis in der Schwangerschaft gelegentlich zu einem Abort, häufiger zu einer Frühgeburt führt.
DÖRFLER beschrieb 1957 an Hand von 55 Fällen die Auswirkungen der Virushepatitis auf den Verlauf der Gravidität. Der Erkrankungstermin lag bei 10 Schwangeren zwischen dem ersten und dritten Monat, in 3 von diesen Fällen kam es zu einem Abort; 25 Frauen erkrankten zwischen dem 4. und 6. Monat, 3 davon hatten eine Frühgeburt und von 20 Patientinnen, die zwischen dem 7. und 9. Monat an einer Virushepa-

titis erkrankten, wurde in 7 Fällen eine Frühgeburt beobachtet. Es zeigte sich außerdem, daß das Auftreten eines Abortes oder einer Frühgeburt nur bedingt von der Schwere der mütterlichen Erkrankung abhängt. Bei den insgesamt 13 regelwidrigen Schwangerschaften lag 4 mal eine leichte, 7 mal eine mittelschwere und nur 2 mal eine schwere Erkrankung der Mutter vor. DÖRFLER kommt zu dem Schluß, daß die Zahl der Frühgeburten bei mütterlicher Virushepatitis gering gegenüber der Zahl bei nicht hepatitiskranken Schwangeren erhöht ist (18,2 % gegen 10 % nach STOECKEL). ELLEGAST und Mitarb. beobachteten 1954 bei 57 Fällen 16 Frühgeburten, die zum größten Teil im 8. Schwangerschaftsmonat auftraten.
HARTMANN und SCHOEN sahen 1955 bei 55 an Virushepatitis erkrankten Schwangeren 5 Frühgeburten. Davon traten 1 im 6. Monat, 2 im 7. Monat und 2 im 8. Monat auf. 2 dieser Kinder sind kurz nach der Geburt gestorben (Frühgeburt Mens VI und Mens VIII). Die Autoren sind der Meinung, daß ein Abort bei hepatitiskranken Schwangeren eine Ausnahme ist, während Frühgeburten häufiger auftreten. Die Frühgeburtensterblichkeit ist jedoch nicht erhöht.
Auch PAUL findet bei Graviden mit einer Virushepatitis eine erhöhte Neigung zu Frühgeburten. In seinen Untersuchungen waren 5 von 10 Neugeborenen Frühgeburten, 3 dieser Kinder waren nicht lebensfähig. Weitere Berichte stammen von SCHUBERT und PETERS (26 Fälle - 2 Aborte, 2 Frühgeburten), von CHARLTON (25 Fälle - 5 Aborte), von HOLLER (14 Fälle - 3 Aborte, 2 Frühgeburten), von MICKAL (15 Fälle - 1 Frühgeburt), von LONG und Mitarb. (9 Fälle - 2 Frühgeburten) und von DIETEL (8 Fälle - 1 Frühgeburt).
Zusammenfassend ergibt sich, daß die Virushepatitis in der Gravidität zu einer Erhöhung der Zahl der Frühgeburten führt. Die Frage, ob bei hepatitiskranken Schwangeren auch Aborte häufiger auftreten, ist noch nicht entschieden.
Die Ursache der Frühgeburtenhäufung beim Zusammentreffen von Virushepatitis und Schwangerschaft ist noch nicht befriedigend geklärt. MANGIAGALLI, SCHIFF und BUDGE mit Zurückhaltung auch MARTINI, HARTMANN und SCHOEN sehen den Grund der Frühgeburtenhäufung in einer gesteigerten Wehen-

bereitschaft der Uterusmuskulatur infolge des bei der Virushepatitis erhöhten Gallensäurespiegels. KEHRER macht für die gesteigerte Wehenbereitschaft eine mangelnde Inaktivierung des infolge der Schwangerschaft ohnehin bereits vermehrten Follikelhormons durch die von der Virushepatitis geschädigten Leber verantwortlich. HEYNEMANN schreibt die erhöhte Wehenbereitschaft mehr allgemeinen Faktoren der Hepatitis wie etwa Fieber und Intoxikation zu. KEHRER, HEYNEMANN, MICKAL, HOUEL und Mitarb. geben der erhöhten Blutungsneigung bei der Virushepatitis eine ursächliche Bedeutung für die Frühgeburtenhäufung.

Jahr	Ort	Autor	Kranken-zahl	Abort	Früh-geburten
1951	New Orleans	MICKAL	15	ø	1
1952	Hamburg	DIETEL	8	ø	1 (+)
1952		HSIA u. Mitarb.	14	ø	13 (1+)
1952	Hamburg	MARTINI, v.HARNACK	60	3	5
1953		u.NAPP	57	4 (3arti-fiziell)	11
1954	Wien	ELLEGAST u.Mitarb.	127	ø	16 (5+)
1954	Tübingen	SCHUBERT u.PETERS	26	2	2 (1+)
1954	Wien	HOLLER	14	3	2
1955	Göttingen	HARTMANN u.SCHOEN	25	ø	5 (2+)
1955	Toronto	PAUL	10	ø	5 (3+)
1955	Chikago	LONG u. Mitarb.	9	ø	2 (1+)
1955	Falun (Schweden)	THORLING	26	1	ø
1957	Leipzig	DÖRFLER	55	3	10 (1+)
1957	New Orleans	CHARLTON	23	5	ø
1961	Stuttgart	Eigene Fälle (siehe S.46)	21	ø	3 (1+)
	Insgesamt		490	21 = 4,28%	76 = 15,51%

Tabelle Nr. 5

Vergleicht man die hier ermittelte Aborthäufigkeit bei der Virushepatitis von 4,28 % mit der Häufigkeit der Spontanaborte von 10 % (PHILIPP und HÖRMANN), so sieht es aus, al ob die Virushepatitis im allgemeinen nicht zu einer Erhöhung der Aborte führt. Diese Frage ist jedoch noch nicht entschieden. Es zeigt sich aber auch hier, daß die Zahl der Frühgeburten bei mütterlicher Virushepatitis gering gegenüber der Zahl bei nicht hepatitiskranken Schwangeren erhöht ist (15,51 % gegen 10 % nach STOECKEL).

C. Einfluß der Virushepatitis auf die Frucht

1919 stellte MEYER den Sammelbegriff "Kyema" für die befruchtete Eizelle, den Embryo und den Fetus auf. 1954 leitete GREBE davon den Oberbegriff "Kyematopathie" für alle pränatalen pathologischen Prozesse ab. THALHAMMER stellte 1956 mit den Begriffen Gametopathie, Blastopathie, Embryopathie und Fetopathie ein umfassendes Ordnungsschema zur Diskussion: Die Gametopathie umfaßt alle exogenen Schädigungen der Keimzelle. Unter den Begriff Blastopathie falle alle Schädigungen des Keimlings von seiner Befruchtung bis zu seiner Differenzierung in Embryo- und Trophoblasten. Als Embryopathie sind alle Erkrankungen des Embryo von seiner Ablösung als Embryoblast (Mitte des 1. Monats) bis zum Abschluß der Organogenese (Ende des 3. Monats) zu bezeichnen. Die Fetopathien sind die Erkrankungen der Frucht vom Abschluß der Organogenese bis zur Geburt.
Die Embryopathie ist mit anderen Worten eine in der Phase der Embryogenese durch verschiedene Ursachen entstandene Fruchtschädigung (THALHAMMER), die zur Entstehung von Mißbildungen oder zum Absterben der Frucht führt (FLAMM).

Es hat sich gezeigt, daß die Mißbildungsraten in den letzten Jahren gegenüber früher zugenommen haben. HOHLBEIN veröffentlichte eine umfassende Zusammenstellung von Statistiken, die aus den Eintragungen in den Geburtenbüchern verschiedener deutscher Frauenkliniken ermittelt wurden:

Autor und Klinik	Zeit	Zahl der Geburten	Mißbildungs-häufigkeit
UFK Freiburg/Brsg.	1906–20	14.650	0,17 %
UFK Frankfurt/M.	1925–35	13.927	0,27 %
NOWAK, FK Chemnitz	1931–33 1945–49	5.346 5.346	1,15 % 2,40 %
I UFK München	1917–41	56.082	0,99 %
ARESIN u. SOMMER UFK Leipzig	1936–48	43.647	0,91 %
LORK, UFK Rostock	1935–49	17.397	1,20 %
WARM, UFK Greifswald	1930–49	14.611	1,01 %
LINDEMANN, UFK Halle	1929–50	20.126	0,51 %
HEGNAUER, UFK München	1907–50		0,67 %
HOHLBEIN, Dresden-Friedr.	1915–50	41.067	0,79 %
FINK, II UFK Wien	1934–53	56.000	0,75 %
MEY, UFK Freiburg/B.	1945–53	12.304	0,65 %
KÜHNELT u. ROTTER-POOL, UFK Berlin	1934–54	44.291	1,11 %
BUURMANN, LANGENDÖR-FER, NOAK u. WITT, Celle, Bonn, Leipzig und Göttingen	1901–56	240.691	1,11 %
LEWIN u. FISCHER Offenbach	1950–56	4.182	1,22 %
WINTER und PÄTZ UFK Berlin	1950–56	201.692	0,88 %
HOHLBEIN, Dresden	1921–58	129.382	0,58 %

Tabelle Nr. 6

Obwohl dem Endzustand bei der Geburt oft nicht die kausal Genese einer Anomalie anzusehen ist, muß begrifflich zwischen den erbbedingten und den erworbenen Mißbildungen unterschieden werden (BÜCHNER). Die Ursache der erbbeding ten Mißbildungen ist eine Anomalie des mütterlichen oder väterlichen Chromosomensatzes (BICKENBACH). Ererbte Mißbildungen lassen sich in vielen Fällen aus der Familienanamnese erschließen.
Die Ursache der erworbenen Mißbildungen ist ein schädigender Umweltsfaktor oder eine Kombination von solchen.
In den letzten Jahren ist eine Reihe von exogenen ätiologischen Faktoren für die Entstehung der Embryopathien bekannt geworden:
Bakterielle Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft können zu Mißbildungen der Frucht führen (BICKENBACH, SCHULZ, STOECKEL, OTTO, DÖRFLER u.a.). Die Schädigung kommt durch Einwirkung der Bakterien oder ihrer Toxi zustande (STOECKEL). BICKENBACH nimmt an, daß die Entwicklungsstörung der Frucht auf dem Boden der mit der mütterlichen Infektion verbundenen Änderung der Plasmaproteine sowie der Antikörperbildung entsteht. SEELICH und STOCKINGER brachten zum Beispiel spezifisch gegen Hühnerembryonen gerichtete Antiseren von Meerschweinchen auf Hühnerfibroblasten und konnten dadurch irreversible Form- und Zustandsänderungen der Zellen auslösen.
ARESIN und SOMMER führen die Defektbildung der Frucht auf eine Störung im mütterlichen Eiweißstoffwechsel zurück: Die Autoren sehen darin die Erklärung für die Häufung der kindlichen Mißbildungen bei unterernährten Schwangeren, bei älteren Müttern und bei Infektionen während der Schwangerschaft. Andere Stoffwechselstörungen und endocrine Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft gelten ebenso als Ursache für die Entstehung von kindlichen Mißbildungen (BICKENBACH, OTTO, KÜHNELT und POOL, BÜCHNER, THALHAMMER). Auch die Hyperemesis gravidarum wird als teratogenetische Noxe angesehen, bei der ursächlich eine Entgleisung des mütterlichen Kohlenhydratstoffwechsels anzuschuldigen ist (HOHLBEIN).

Ein Vitaminmangel während der Schwangerschaft kann sich ebenfalls ungünstig auf die Entwicklung der Frucht auswirken (OTTO, BICKENBACH). Röntgen- und Radiumstrahlen (GOLDSTEIN und WEXLER, BÜCHNER, THALHAMMER, OTTO) sowie Vergiftungen z.B. durch Medikamente wie Chinin, Insulin und Barbiturate (STREAN) sind als weitere Ursachen für erworbene Anomalien der Frucht anzusehen.
Eine besondere Bedeutung kommt unter den exogenen Mißbildungsursachen dem Sauerstoffmangel zu:
1950 beobachteten MAURATH, REHN und RÜBSAMEN Entwicklungsstörungen bei Molcheiern, die sie in ein sauerstoffarmes, kohlendioxydangereichertes Stickstoff- Sauerstoffgemisch gebracht hatten. Später konnte BÜCHNER, ROTTWEILER und RÜBSAMEN beim Hühnchenkeim durch Sauerstoffmangel Mißbildungen im Bereich des Zentralnervensystems, der Extremitäten und inneren Organe erzeugen. BÜCHNER nimmt an, daß die Mißbildungen nach Placentations- und Nidationsstörungen, nach ektopischen Graviditäten und nach Frühblutungen während der Schwangerschaft durch einen Sauerstoffmangel der Frucht verursacht werden. BRACHET zeigte am Amphibienkeim, daß unter der Veratmung des Dotters die Nucleinsäuren bereitgestellt werden; wo sie sich besonders anhäufen, ist die Oxydation am intensivsten. BÜCHNER folgert daraus, daß die Mißbildungen infolge Sauerstoffmangel durch eine Hemmung der Nuclein- und Proteinbildung entstehen.
1941 beobachtete der australische Augenarzt GREGG eine Serie von Kindern mit angeborenen Mißbildungen. Die Mütter waren während der Schwangerschaft an Röteln erkrankt. GREGG zog den Schluß, daß die Rötelninfektion der Schwangeren Mißbildungen der Frucht verursachen kann. 1944 wurden die Befunde GREGGs, von SWAN, TOSTEVIN, MOORE, MAYO und BLACK bestätigt. Diesem Bericht folgten bis heute zahlreiche Veröffentlichungen über intrauterine Schädigungen durch die Viren der Masern, Röteln, Pocken, Varicellen, der Vaccine und des Herpes (FLAMM). MARTINI und Mitarb. stellten 1952 die Mißbildungshäufigkeit nach den verschiedenen Viruskrankheiten in einer Tabelle zusammen, die 1955 noch von BICKENBACH ergänzt wurde:

Viruskrankheit	Fälle	Mißbildung
Masern	62	10 = 16,1 %
Varicellen	24	3 = 12,5 %
Mumps	98	22 = 22,5 %
Poliomyelitis	104	3 = 2,9 %
Hepatitis epidemica	70	8 = 11,4 %
Grippe	160	4 = 2,5 %
Insgesamt (außer Röteln)	518	50 = 9,6 %

Tabelle Nr. 7

Aus der Mitteilung von BICKENBACH geht nicht hervor, ob e sich bei den angegebenen Zahlen um eigene Beobachtungen oder um Literaturfälle handelt.

GREGG grenzte eine typische Kombination von Anomalien ab, die nach ihm als Gregg-Syndrom bezeichnet wird. Es umfaßt allgemeine Wachstumsverzögerung, Katarakt, Taubstummheit, Zahndefekte, angeborene Herzfehler und Mißbildungen im Be reich des Zentralnervensystems und des Skeletts. TÖNDURY ergänzte die Befunde durch histologische Untersuchungen. An mißgebildeten Augen sah er stark vakuolisierte Linsen- fasern und Zerfall des zentralen Linsenkerns; an mißge- bildeten Gehörorganen zeigte sich eine Auflockerung der Sinneszellen der Cristae ampullares, eine Einengung des Ductus cochlearis und eine Anhäufung nicht differenzier- barer Zellen.
Über die Pathogenese der Virusembryopathie haben wir nach dem heutigen Stand unseres Wissens nur recht allgemeine Vorstellungen. TÖNDURY definiert die Virusembryopathie als sekundäre Wachstums- und Differenzierungstörung nach einer Viruserkrankung der Mutter während der Schwanger- schaft. Die ersten Tierversuche zur Erzeugung einer Viru

embryopathie wurden von HAMBURGER und HABEL durchgeführt: Sie brachten das Grippevirus A auf Hühnerembryonen, die darauf abstarben und Mißbildungen zeigten. 1956 wurde dieses Experiment von ADAMS, SHEAR, HEATH und IMAGAWA wiederholt und das Ergebnis bestätigt, zumal die Entstehung von Mißbildungen durch entsprechendes Grippeimmunserum verhindert werden konnte. BLATTNER inaktivierte 1956 Virussuspensionen durch Hitze und Ultraviolettlicht, darauf blieben die Embryonen gesund. THALHAMMER brachte Pockenimpfstoff auf trächtige Mäuse; die Feten zeigten Mißbildungen in 30 % der untersuchten Fälle.
WOLFF schreibt dem Virus die Fähigkeit zu, eine irreversible Zellenänderung zu verursachen. Die Zellenumwandlung soll durch Induktion, d.h. durch Änderung der Determination und Differenzierung und weiter durch eine Umprägung im Cytoplasma der Wirtszelle erfolgen. Nach SCHINZ ist das Virus oder eine virusähnliche Substanz der umprägende Reiz im Cytoplasma der Wirtszelle. TÖNDURY nimmt an, daß das Virus aus der mütterlichen Blutbahn über das intakte Chorionepithel in die kindliche Blutbahn und damit in das embryonale Gewebe gelangt. Die embryonalen Zellen befinden sich in Wachstum und Differenzierung, d.h. in Mitosen. Es besteht eine starke Anhäufung von Nucleinsäuren im Kern und Plasma. Organe mit intensivem Nucleinsäurenstoffwechsel haben eine besondere Empfindlichkeit gegen Noxen (TÖNDURY). Das Virus wird von den embryonalen Zellen phagocytiert und beeinflußt ihre Stoffwechselvorgänge (TÖNDURY). BÜCHNER glaubt, daß das Virus die Nucleoproteide der Embryonalzelle für seine Reduplikation verbraucht. Die Folge ist eine Blockierung der Mitosen und ein Zerfall der Zellen (TÖNDURY). Hier zeigt sich, daß der Sauerstoffmangel und das Virus wahrscheinlich am gleichen Fundamentalvorgang angreifen (BICKENBACH). Diese Vermutung würde auch erklären, warum die genetisch und mutativ entstandenen Mißbildungen den exogen entstandenen phänotypisch gleich sind, denn Gene sind selbst Strukturen aus Desoxyribonucleinsäuren und beeinflussen wie die Viren den Stoffwechsel der Zellen (BICKENBACH).

Die pathogenetische Wirkung des Virus ist an kritische Phasen der Entwicklung gebunden, d.h. an Stadien mit erhöhtem Wachstum und Zellstoffwechsel (FLAMM, TÖNDURY, BICKENBACH, WOLFF). Die Entstehung einer Virusembryopathie steht also in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der mütterlichen Infektion, sie ist phasenspezifisch nicht erregerspezifisch (FLAMM, TÖNDURY, WOLFF). BOURQUIN stellte 1948 ein Schema der kritischen Phasen auf ("horaire embryopathique"):

Zeitpunkt	Mißbildung
5. Woche	Katarakt
5.-7. Woche	Herzfehler
5.-7., 9.-12. Woche	Innenohrschäden
8.-9. Woche	Milchzahndefekt

Tabelle Nr. 8

Nach der Freiburger Schule fallen diese Schädigungen mit der Determinationszeit zusammen, d.h. mit der Phase, in der die embryonale Zelle ihr Maximum an Differenzierung mit dem Ziele einer bestimmten Organbildung erreicht. Beim Eintreffen der Noxe fehlt das Gefäßsystem mit seinen spezifischen Abwehrfunktionen (BICKENBACH, BÜCHNER, DÖRFLER, SELANDER). Der Embryo läßt die Infektion mit einem Virus reaktionslos über sich ergehen, es kommt zu keiner Reparation, die Virusembryopathie heilt nicht aus (FLAMM).

Nachdem GREGG die Embryopathie rubeolosa beschrieben hatte, erforschte man auch die Fruchtschädigung durch die Viren der Hepatitis. Die Berichte darüber stammen aber zum größten Teil aus Einzelbeobachtungen, so daß ihnen im wesentlichen nur kasuistische Bedeutung zukommt. Siehe dazu Tabelle Nr. 9 Seite 39.
KELLOG und WESP beschrieben 1951 den Fall einer Mehrgebärenden, die einen Monat vor der Konzeption an einer Virushepatitis erkrankte. Der Ikterus dauerte während der

ganzen Schwangerschaft an.
In der 36. Schwangerschaftswoche wurde die Patientin von einem nicht lebensfähigen Kind mit multiplen Mißbildungen entbunden.
KASS berichtete 1951 von einem Neugeborenen mit Hydrocephalus und Mikrophthalmus. Die Mutter machte im 2. und 3. Monat der Schwangerschaft eine Hepatitis epidemica durch. Diese Mißbildung ist sehr wahrscheinlich durch die Erkrankung der Mutter entstanden, da andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten.
HELLBRÜGGE nahm 1952 zu der Frage der intrauterinen Fruchtschädigung durch die Virushepatitis Stellung. Er beobachtete ein Kind, das einen allgemeinen körperlichen und geistigen Rückstand zeigte: an beiden Augen waren Entwicklungsstörungen vorhanden (Mikrophthalmus, Colomboma iridis, nervi optici et chorioideae), außerdem lagen zentrale Mißbildungen im Sinne einer Mikrogyrie bei gleichzeitiger Erweiterung der Hirncisternen vor. Da die Terminationsperiode dieser Anomalien mit der mütterlichen Virushepatitiserkrankung in der 4.-5. Schwangerschaftswoche zusammenfiel, sind die Veränderungen des Kindes als Hepatitis-Embryopathie aufzufassen.
MARTINI und Mitarb. untersuchten 1952 die Auswirkungen der Virushepatitis auf die Frucht. Bei 60 hepatitiskranken Schwangeren wurde in 4 Fällen eine kindliche Mißbildung beobachtet. Im ersten Fall hatte die Mutter 3 Monate vor der Konzeption eine Virushepatitis. Der Ikterus fiel mit der Konzeption zusammen. Das Kind zeigte hochgradige Schwerhörigkeit. Im zweiten Fall erkrankte die Mutter 5 Monate vor der Konzeption an einer Virushepatitis. Das Kind wies Anencephalus, schräge Lidachsen, verbildete Ohrmuscheln und teilweise offenen Gaumen auf, es ist wenige Tage nach der Geburt gestorben. Im dritten Fall machte die Mutter im 7.-8. Monat der Schwangerschaft eine Virushepatitis durch. Beim Kind wurde Mikrocephalus, Imbezilität und Lebensschwäche festgestellt.
Im 4. Fall erkrankte die Mutter im 7. Schwangerschaftsmonat an einer Hepatitis oder einem toxischen Leberschaden

durch Sulfonamide. Im 8. Schwangerschaftsmonat erfolgte eine Zwillingsgeburt, der 1. Zwilling war ohne Mißbildung starb aber bald, beim 2. Zwilling zeigten sich Mikrocepha Hüftgelenksluxation rechts und Imbezilität.
Bei den letzten beiden Mißbildungen scheint ein Zusammenhang mit der mütterlichen Virushepatitiserkrankung zunäch unwahrscheinlich. Die Mütter erkrankten im 7. bzw. 8. Schwangerschaftsmonat, d.h. die Phase der Virämie lag hie außerhalb der Determinationszeit der geschädigten Organe. Trotzdem besteht die Möglichkeit, daß die Müllter im 1. Trimenon schon Virusträgerinnen in der Inkubationszeit einer Serumhepatitis waren.
KEISER veröffentlichte 1955 einen Bericht über die Sektio eines Föten mit multiplen Mißbildungen. Die Mutter erkran te im 3. Schwangerschaftsmonat an einer Virushepatitis. D Kind wurde 1/2 Monat nach dem Termin geboren und starb ku nach der Entbindung. Es zeigte verschiedene Mißbildungen Bereich des Herzens, rudimentäre Großhirnhemisphären, um- vollständige Differenzierung des Stammhirns, Hydrocephalu Mikrocephalus, Katarakt, Anomalien des äußeren Ohrs beide seits, weitere Mißbildungen im Bereich der Nase, des Rachens, der Nebennieren und der Hypophyse. Die Unsystema tik dieser Mißbildungen kann zusammengefaßt werden, wenn man die Virushepatitis der Mutter am Ende des 2. Monats als exogene Störung annimmt (KEISER).
ELLEGAST, GUMPERSBERGER und WEWALKA beschrieben an Hand v 127 Fällen den Einfluß der Virushepatitis in der Schwange schaft auf das Kind. Neben 2 Totgeburten und 11 nicht le- bensfähigen Kindern wurden 2 Neugeborene mit Entwicklungs störungen beobachtet. Im ersten Fall erkrankte die Mutter kurz vor der Konzeption an einer Virushepatitis, zudem wu de im 7. Schwangerschaftsmonat eine Lues festgestellt. Da Kind zeigte eine allgemeine Chondrodystrophie und verstar im Alter von 6 Monaten. Im 2. Fall bekam die Mutter nach 2 antiluetischen Kuren eine Serumhepatitis. Der Ikterus fiel mit der Konzeption zusammen. Das Kind hatte eine Sub luxatio coxae bilateralis und ist im Alter von 3 Monaten gestorben. Da bei beiden Kindern die Luesreaktion negativ

war, nehmen die Autoren eine Schädigung durch das Hepatitisvirus an.
Auch von DOLL wurde über einen Säugling mit einer Skelettmißbildung im Bereich der unteren Extremitäten, des Beckens und der Lendenwirbelsäule mitgeteilt. Die Mutter hatte im 2.-3. Schwangerschaftsmonat eine Hepatitis epidemica durchgemacht.
Weitere Berichte über Kinder mit den Symptomen einer Hepatitis-Embryopathie stammen von INGERSLEW und TEILUM, von THALHAMMER, von GRÖNVALL und SELANDER, von TÖNDURY, von FROEWIS und PLATTNER und von BICKENBACH.
Ganz im Gegensatz zu vorstehenden Mitteilungen haben eine Reihe von Autoren, die zudem meist über ein größeres Beobachtungsgut verfügten, keine Mißbildungen in ihrem Material beobachten können (siehe Tabelle Nr. 11, Seite 41/42). DÖRFLER (55 Fälle), HARTMANN und SCHOEN (25 Fälle), SCHUBERT und PETERS (26 Fälle), MARTINI und Mitarb.(57 Fälle), THORLING (24 Fälle), HOUEL und Mitarb. (22 Fälle) und CHARLTON (23 Fälle) konnten in keinem ihrer Fälle eine kindliche Mißbildung feststellen. Auch bei MICKAL (15 Fälle), LONG und Mitarb. (9 Fälle), PAUL (10 Fälle), DIETEL (8 Fälle) und HOLLER (14 Fälle) zeigten sich bei den Kindern keine Auswirkungen der mütterlichen Erkrankung.
Bei sorgfältigem Studium der vorliegenden Veröffentlichungen kommt man zu dem Schluß, daß die Möglichkeit einer Embryopathie beim Zusammentreffen von Virushepatitis und Schwangerschaft zwar generell nicht abzulehnen ist, die tatsächlich auftretenden Fälle jedoch verhältnismäßig selten sind. Es muß erwogen werden, ob bei mancher als Embryopathie infolge Virushepatitis in der Schwangerschaft gedeuteten Mißbildung diese Auslegung aufrecht erhalten werden kann, wenn die von DÖRFLER aufgestellten Kriterien als Maßstab herangezogen werden: Eine Anomalie kann nur dann auf die mütterliche Virushepatitis zurückgeführt werden, wenn andere Mißbildungsursachen sicher ausgeschlossen werden, wenn die Mutter im Alter der niedrigsten Mißbildungshäufigkeit, also zwischen dem 21. und 35. Lebensjahr steht, und wenn die Phase der Virämie in die Determinationszeit

des geschädigten Organsystems fällt. Besondere Aufmerksamkeit verdient die Tatsache, daß beim Zusammentreffen von Virushepatitis und Schwangerschaft die Mißbildungshäufigkeit nicht die normale Mißbildungsquote statistisch signifikant überschreitet (DÖRFLER, HARTMANN und SCHOEN, MARTINI, siehe Tabelle Nr. 11, Seite 41/42.)

Gegen Ende der Gravidität kann die Frucht auf infektiöse Noxen wie im postnatalen Leben reagieren (FLAMM). Wenn sich bei der Mutter in den späteren Stadien der Schwangerschaft eine Virushepatitis entwickelt, besteht die Möglichkeit einer gleichen Entwicklung beim Fetus. Berichte über derartige Beobachtungen sollen nun mitgeteilt werden. Siehe dazu Tabelle Nr. 10, Seite
BELLIN und BAILIT beschrieben ein Neugeborenes mit einer Lebercirrhose. Die Mutter hatte im 8. Schwangerschaftsmonat eine leichte Virushepatitis. Da die üblichen Ursachen für angeborene Formen der Lebercirrhose (nach ALAGILLE: Cytomegalie, Herpes, Toxoplasmose, Lues, Tuberkulose und andere Sepsisformen) ausgeschlossen werden konnten, wird eine Beziehung zur infektiösen Hepatitis der Mutter angenommen. COLLINS veröffentlichte folgenden Fall: Die Mutter wurde vom 2.-4. Schwangerschaftsmonat einer Injektionsserie unterzogen. Im 7. Monat trat eine Serumhepatitis auf. Die Entbindung erfolgte vor dem Termi
Das Kind wurde sofort nach der Geburt isoliert und prophylaktisch mit Gamma-Glubulin behandelt. Im Alter von 2 1/2
Monaten kam es infolge einer Virushepatitis ad exitum.
NISSEN sah einen Säugling, der 6 Wochen nach der Geburt a
einer Hepatitis erkrankte. Er führte die Infektion auf di
Mutter zurück, die während der Schwangerschaft eine Virus
hepatitis hatte.
Auch OTTO denkt an die Möglichkeit einer antenatalen Erfassung des Kindes von einer Virushepatitis der Mutter. Er beobachtete ein Neugeborenes, das eine Woche nach der Entbindung an zunehmendem Ikterus gestorben ist. Die Mutter hatte im 5. Monat der Schwangerschaft eine Hepatitis epidemica.

ELLEGAST und Mitarb. fanden in ihren Untersuchungen bei einem nach der Geburt gestorbenen Kind eine Leberatrophie mit Enterocolitis, und bei einem weiteren Kind ergab der Sektionsbefund Gehirnödem und Enterocolitis. Die Mütter beider Kinder hatten in der Schwangerschaft eine Serumhepatitis. Eine intrauterine Infektion wird auch auf Grund der Beobachtung einer Virushepatitis bei einem 2 1/2 Monate alten Säugling (FUHRMANN), einer Lebercirrhose bei einem mit 13 Monaten gestorbenen Kind (MUNDT und PABST) und einer akuten Leberatrophie bei einem nach 8 Tagen gestorbenen Neugeborenen vermutet (HOLFELD). Bei den Müttern wird jeweils eine latente Infektion mit dem Hepatitisvirus während der Schwangerschaft angenommen.

Die Frage der diaplacentaren Übertragung des Hepatitisvirus von der Mutter auf die Frucht ist in der Literatur noch sehr umstritten. Die Beobachtung von mißgebildeten Kindern nach einer Virushepatitiserkrankung der Mutter während der Schwangerschaft läßt vermuten, daß das Hepatitisvirus die Placentarschranke überwinden kann (KELLOG und WESP, KASS, HELLBRÜGGE). Histologische Untersuchungen an geschädigten Embryonen bestätigen diese Annahme (TÖNDURY).
Bei der Virushepatitiserkrankung der Neugeborenen ist in vielen Fällen das Intervall zwischen Geburt und Gelbsucht kürzer als die normale Inkubationszeit. Diese Tatsache weist auf eine Infektion in utero hin (COLLINS, JANEWAY). Findet man eine Lebercirrhose oder eine Leberatrophie beim Neugeborenen, so muß nach Ausschluß aller anderen Ursachen ein in die Fötalzeit fallender Krankheitsbeginn und damit auch eine diaplacentare Hepatitisübertragung von der Mutter auf die Frucht erwogen werden (BELLIN und BALLIT, HOLFELD).
Wahrscheinlich kann nur das Virus der Serumhepatitis (hypothetisches Virus B) diaplacentar übertragen werden (STOKES und Mitarb., COLLINS, ELLEGAST und Mitarb.). Hierfür könnte die langdauernde Virämie der Serumhepatitis und das mögliche Fehlen einer Antikörperbildung gegen das Virus der Serumhepatitis sprechen (JANEWAY, DRAKE und DAVISSON). Im gleichen Sinn läßt sich die Unwirksamkeit

der Gamma-Globulinprophylaxe bei der Serumhepatitis deuten
Die diaplacentare Übertragung des Virus der Hepatitis epid
mica ist (hypothetisches Virus A) - wenn überhaupt - nur
unter ganz besonders günstigen Bedingungen möglich. Bei de
kurzen Dauer der Virämie der Hepatitis epidemica könnte da
Virus A praktisch nur übertragen werden, wenn die Infektio
der Mutter kurz vor der Geburt erfolgen würde. Dabei würde
der Manifestation der Hepatitis epidemica unter Umständen
die von JANEWAY angenommene gleichzeitig oder kurz später
erfolgende diaplacentare Übertragung der Antikörper noch
entgegenwirken. Diese hypothetischen Besonderheiten der
diaplacentaren Übertragung der Virushepatitis würden viel-
leicht die Beobachtung erklären, daß Neugeborene gegen
Serumhepatitis anfälliger als gegen die Hepatitis epidemic
sind (TRAISMANN, DOLSHOK, SCHMIDT, LEE).
Bei Fehlen einer Gelbsuchterkrankung in der mütterlichen
Anamnese wird die Hepatitis des Neugeborenen auf eine la-
tente Infektion, d.h. auf Virusträgerinnen zurückgeführt
(STOKES, COLLINS, HOLFELD, NISSEN, MUNDT und PABST, OTTO,
FUHRMANN, KEISER).
STOKES und Mitarb. haben gezeigt, daß das Hepatitisvirus
die Placenta passieren kann: Es wurden 12 hepatitiskranke
Kinder beobachtet, einige wurden schon gelb geboren, und
andere wiesen Symptome in den ersten Lebensmonaten auf.
Bei 6 Kindern verlief die Erkrankung tödlich. Das Serum
eines gestorbenen Kindes und das seiner vermutlich latent
erkrankten Mutter wurde getrennt Freiwilligen injiziert,
worauf sich in beiden Fällen eine Hepatitis entwickelte.
Verschiedene Autoren sehen die Möglichkeit einer Frucht-
schädigung durch die Virushepatitis im Sinne einer Embryo-
pathie oder Fetopathie, können aber für die Übertragung de
Hepatitisvirus keine sicheren Befunde angeben (OTTO, DIET
HOLFELD, MUNDT und PABST, FUHRMANN, MANSELL, LONG und
Mitarb., MARTINI und Mitarb., ELLEGAST und Mitarb., SELAN-
DER).
Gegen eine diaplacentare Übertragung der Virushepatitis
sprechen ZONDEK und BROMBERG, O'CONELL, THORLING, HARTMANN
und SCHOEN, DÖRFLER, MICKAL, ROTH, HSIA und Mitarb., SANDE

Zusammenfassung: Bei Übersicht der vorliegenden Veröffentlichungen kommt man zu dem Schluß, daß das Auftreten einer Embryopathie oder einer Fetopathie infolge einer Virushepatitiserkrankung der Mutter in der Schwangerschaft nicht häufig ist. Die diaplacentare Übertragung des Hepatitisvirus ist nicht mit Sicherheit bewiesen. Jedoch muß beim Zusammentreffen von Virushepatitis und Gravidität in jedem Fall an die Möglichkeit einer Fruchtschädigung gedacht werden.

Autor	Zeitpunkt der mütterl. Virushepatitis	Mißbildung
KELLOG u. WESP	1 Monat vor Konzept. bis zur Geburt	multiple Mißbildung
KASS	Mens II-III	Hydrocephalus + Mikrophthalmus
HELLBRÜGGE	Mens I-II	multiple Mißbildungen
KEISER	Mens III	multiple Miß bildungen
DOLL	Mens II-III	Skeletmißbildung

Tabelle Nr. 9

Autor	Zeitpunkt der mütterl. Virushepatitis	Fetopathie
BELLIN u. BAILIT	Mens VIII	Lebercirrhose
COLLINS	Mens VII	Hepatitis
OTTO	Mens V	Hepatitis
NISSEN		Hepatitis
HOLFELD	"Grippe" gegen Ende der Graviditität	Leberatrophie
FUHRMANN	latente Infektion?	Hepatitis
MUNDT u. PABST	latente Infektion?	Lebercirrhose
ELLEGAST u. Mitarb.		Leberatrophie

Tabelle Nr. 10

DÖRFLER stellte 1958 die Ergebnisse der Literatur in folg der Tabelle zusammen; dabei ergab sich, daß bei insgesamt 528 hepatitiskranken Graviden in 19 Fällen (=3,5 %) eine kindliche Mißbildung beobachtet wurde. Diese Tabelle kann noch durch weitere Veröffentlichungen ergänzt werden.

Jahr	Autor	Kranken-zahl	Mißbildung	Prozent
1951	MICKAL	15	Ø	
1952	MARTINI u.Mitarb.	60	4	6,6 %
1952	DIETEL	8	Ø	
1953	MARTINI u.Mitarb.	57	Ø	
1953	ROTH	16	Ø	
1954	SCHUBERT und PETERS	26	Ø	
1954	ELLEGAST und Mitarb.	127	2	1,5 %
1955	BICKENBACH	70	8	11,4 %
1955	THORLING	72	Ø	
1956	MANSELL	21	5	23,8 %
1957	DÖRFLER	55	Ø	
1957	OTTO	3	Ø	
	Insgesamt	528	19	=3,5 %

Ergänzung

Jahr	Autor	Kranken-zahl	Mißbildung	Prozent
1952	HSIA u. Mitarb.	14	Ø	
1954	FRUCHT u. METCALFE	17	Ø	
1954	HOLLER	14	Ø	
1955	HARTMANN u. SCHOEN	25	Ø	
	Übertrag	70	Ø	

Jahr	Autor	Kranken-zahl	Mißbildung	Prozent
	Übertrag	70		
1955	PAUL	10	ø	
1955	LONG u. Mitarb.	9	ø	
1955	MEYER	8	ø	
1957	CHARLTON	23	ø	
	Insgesamt	120	ø	

Tabelle Nr. 11

Anmerkung zu Tabelle Nr. 11

Die prozentualen Angaben für die Mißbildungshäufigkeit wurden aus den Zahlen der in der gesamten Schwangerschaft auftretenden Virushepatitiserkrankungen ermittelt, während eigentlich nur aus den ersten Schwangerschaftsmonaten Mißbildungen zu erwarten sind. Aus verschiedenen Veröffentlichungen ging jedoch die Verteilung der Virushepatitiserkrankung auf die einzelnen Schwangerschaftsmonate nicht hervor. Auf der anderen Seite ist diese prozentuale Berechnungsweise insofern angebracht, als bei Serumhepatitiserkrankungen vor der Konzeption und in der späteren Schwangerschaft durchaus eine Virämie während der ersten 3 Schwangerschaftsmonate möglich ist. Zudem läßt man auf diese Weise die Vielzahl der anderen Entstehungsursachen für kindliche Anomalien nicht außer Acht.
Wie schon eingangs erwähnt, geht aus der Mitteilung von BICKENBACH nicht hervor, ob es sich bei den von ihm angegebenen Zahlen um eigene Beobachtungen oder um Literaturfälle handelt. Die von MANSELL veröffentlichten Zahlen stammen nicht aus eigenen Beobachtungen. Es wurden 19 Fälle mit 5 angeborenen Anomalien aus der Literatur berichtet. MANSELL selbst beobachtete 2 Frauen mit Virushepatitis in

der Schwangerschaft, die beide gesunde Kinder hatten. Der Autor betont, daß dem hohen Prozentsatz die Vielzahl der nicht veröffentlichten normalen Kinder nach Hepatitis während der Gravidität gegenüber stehen.

D. Komplikation durch Gestosen.

Schließlich ist noch zu erwägen, ob eine Gestose die Beziehung zwischen Schwangerschaft und Virushepatitis beeinflußt. In der Literatur gibt es darüber nur wenige Mitteilungen.
Gestosen sind Erkrankungen, bei denen die Schwangerschaft die unmittelbar krankmachende Ursache darstellt. Sie treten nur während der Gestationszeit auf und heilen mit Beendigung der Schwangerschaft wieder ab. (MARTIUS, v.MIKULICZ-RADECKI)
Man unterscheidet Gestosen im engeren und Gestosen im weiteren Sinne. Die Gestosen im engeren Sinne werden in Früh- und Spätgestosen unterteilt.

Gestosen im engeren Sinne	b)Gestosen im weiteren Sinne
1. Frühgestosen	1. Hepatopathien
Vomitus matutinus	symptomatischer und
Emesis gravidarum	idiopathischer Schwan-
Hyperemesis gravidarum	gerschaftsikterus
Ptyalismus gravidarum	2. Dermopathien
2. Spätgestosen	3. Blutkrankheiten
Hydrops gravidarum	4. Neuropathien
Nephropathia gravidarum	5. Chorea
Schwangerschaftshypertonie	6. Osteomalacie
Eklampsie	7. Maternitätstetanie
	8. Pyelitis gravidarum
	9. Schwangerschaftsileus

Tabelle Nr. 12

Die Frühgestosen treten vorwiegend in der 8.-12. Schwanger
schaftswoche auf. Man findet sie besonders bei Erstgebären
den und bei Frauen mit Zwillingsschwangerschaften. Zu den
Frühgestosen gehören der Vomitus matutinus, die Emesis, di
Hyperemesis und der Ptyalismus gravidarum.
Die Spätgestosen bilden sich in den letzten 3-4 Schwanger-
schaftsmonaten aus. Neben älteren Erstgebärenden und Zwil-
lingsmüttern werden vorwiegend Frauen mit Hydramnion,
Chorionepitheliom und Blasenmole davon befallen. Bei den
Spätgestosen handelt es sich um Hydrops und Nephropathia
gravidarum, Schwangerschaftshypertonie und Eklampsie.
Von den Gestosen im weiteren Sinne verdienen die Schwanger
schaftshepatopathien unser besonderes Interesse. Es handel
sich dabei um Gestoseformen, die vorwiegend mit einer Schä
digung der Leber einhergehen (SEITZ). Klinisch findet man
den Ikterus als Symptom einer Hyperemesis oder Eklampsie,
aber auch als einzigen Ausdruck einer Gestose (KLIER). Dem
nach ist zwischen einem symptomatischen und idiopathischen
Schwangerschaftsikterus zu unterscheiden (SEITZ). Bei der
Hyperemesis kommt es in 2-5 %, bei der Eklampsie in 10-15
zu einer Leberschädigung mit Ikterus (SEITZ und SCHRÖDER).
Die meisten Fälle von Leberschaden bei Gestosen heilen aus
Nur sehr selten schließt sich an die Hepatopathia gravidar
eine akute Leberatrophie an. Der Übergang in einen schwere
tödlichen Verlauf muß rechtzeitig erkannt werden, da hier
die Unterbrechung der Schwangerschaft die aussichtsreichst
Therapie ist (DIETEL). Der idiopathische Schwangerschafts-
ikterus tritt vorwiegend am Ende der Gestationszeit in
0,1-1 % der Fälle auf (GROS, SVANBORG, THORLING). Diese Fo
der Gestose zeigt eine Neigung zu Rezidiven in folgenden
Schwangerschaften (MARTIUS, GROS). MARTINI nimmt an, daß d
rezidivierende Schwangerschaftsikterus die Folge einer
früheren Hepatitis ist.
Bevor die Beziehungen zwischen einer Gestose und einer
Virushepatitis in der Gravidität untersucht werden, sollen
die beiden Krankheitsbilder gegeneinander abgegrenzt werde
denn wenn im Verlauf einer Schwangerschaft eine Gelbsucht
auftritt, erhebt sich die Frage, ob es sich dabei um einen

Ikterus als Symptom einer schwangerschaftsspezifischen Erkrankung (Ikterus e graviditate) oder um ein zufälliges Zusammentreffen einer Schwangerschaft mit einer ikterischen Erkrankung (Ikterus in graviditate) handelt.
Es sei vorausgeschickt, daß die Virushepatitis einen wesentlichen Anteil an den ikterischen Erkrankungen in der Schwangerschaft hat (CHARLTON, INGERSLEW und TEILUM, KÜHN). HARTMANN und SCHOEN sehen in der Virushepatitis die häufigste Ursache für einen Ikterus in der Schwangerschaft. MEYER beobachtete 1954 unter 1550 Entbindungen 18 Mütter mit Gelbsucht. In 10 Fällen handelte es sich um einen Ikterus in graviditate (8 mal Virushepatitis, 1 mal Cholelithiasis, 1 mal hämolytischer Ikterus), bei den restlichen 8 Schwangeren lag ein Ikterus e graviditate vor (7 mal symptomatischer, 1 mal idiopathischer Schwangerschaftsikterus). In Bezug auf die Prognose konnte MEYER keinen signifikanten Unterschied zwischen Ikterus in und e graviditate ermitteln.
THORLING untersuchte 1955 72 Gravide mit Ikterus. 26 Frauen hatten eine Virushepatitis und 6 eine Hyperemesis. In 38 Fällen trat der Ikterus als einziges Symptom am Ende der Schwangerschaft auf.
Eine sichere Unterscheidung zwischen einer Gestose mit Ikterus und einer Virushepatitis in der Gravidität ist bis jetzt nur durch die Leberpunktion möglich (KÜHN). HARTMANN und SCHOEN ebenso KLIER weisen bei der Differentialdiagnose besonders auf die Anamnese hin. Da die Leberveränderung bei einer Gestose erst nach längerem Bestand der toxischen Symptome eintreten (FEKETE), findet man bei einem Ikterus e graviditate Nephropathie, Hyperemesis oder Pyelitis in der Anamnese. Im Verlauf der Virushepatitis zeigt sich nur eine leichte Albuminurie; Ödeme und Blutdrucksteigerung treten jedoch nie auf (DIETEL), soweit es sich nicht um einen der seltenen Fälle einer Hepatonephritis handelt. Die Trennung kann auch mit Hilfe der Serumbilirubinkurven durchgeführt werden (MEYER). Dieses wichtige differentialdiagnostische Zeichen hat den Nachteil, daß es erst nach der Geburt verwertbar ist. Bei der Virushepatitis sind die Se-

rumbilirubinwerte im allgemeinen höher und durch die Entbindung nicht beeinflußbar, beim Schwangerschaftsikterus dagegen sinkt der Bilirubinspiegel mit der Geburt schlagartig ab. Eine Leberfunktionsstörung kann auf die Schwangerschaft bezogen werden, wenn eine Mitbeteiligung der Nieren in Gestalt des extrarenalen Nierensyndroms gefunden wird (LAX). Eine Erniedrigung des Albumin-Globulinquotienten unter 1 spricht ebenfalls mit einiger Wahrscheinlichkeit für eine Gestose (NIXON). Die Thymolprobe ist bei den Gestosen meist negativ (THORLING). HELLER trennt die Ikterusformen nach ihrer Reaktion auf Methionintherapie: Toxische Hepathien sprechen auf Methionin gut an, während die Virushepatitis dem Methionin primär nicht zugängig ist. Gestosen heilen mit Beendigung der Schwangerschaft vollkommen aus (MARTIUS, DÖDERLEIN), bei der Virushepatitis dagegen werden häufig posthepatitische Beschwerden beobachtet. Über das Zusammentreffen einer Gestose mit einer Virushepatitis in der Schwangerschaft wird in der Literatur wenig berichtet. MARTINI und Mitarb. sahen unter 57 an Virushepatitis erkrankten Schwangeren bei 4 Frauen eine Hyperemesis in der Anamnese. 3 Patientinnen zeigten während der Erkrankung starke Ödeme. Das veranlaßte MARTINI zu der Feststellung, daß schwangerschaftstoxische Zeichen bei der Virushepatitis selten zusätzlich auftreten. MICKAL beobachtete unter 15 Fällen von Hepatitis in der Gravidität nur einmal die Entwicklung einer leichten Gestose. Auch EZES und BOURDON vertreten den Standpunkt, daß die Virushepatitis in der Schwangerschaft gewöhnlich nicht von Zeichen einer Gestose begleitet ist.

IV. Eigene Fälle

Auch wir konnten in den letzten Jahren eine Reihe von Virushepatitisfällen in der Schwangerschaft an unserer Klinik beobachten. Im Vergleich zu den dargestellten Veröffentlichungen versuchen wir nun festzustellen, inwieweit der Verlauf der Virushepatitis durch die Schwangerschaft beeinflußt wird, und ob bei solchen Graviditäten mit einer ver-

mehrten Mißbildungshäufigkeit zu rechnen ist.
Auf den folgenden Seiten wollen wir über unser Krankengut berichten. Es handelt sich um 21 Fälle von Virushepatitis in der Schwangerschaft, die zwischen 1949 und 1959 im Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart zur Aufnahme kamen. In 17 Fällen liegt eine Katamnese der Mütter, in 17 Fällen eine Katamnese der Kinder vor. Zur Orientierung stellen wir eine Übersichtstabelle voran.

Im Anhang berichten wir noch über eine weitere Patientin, die kurz nach der Entbindung mit einer Virushepatitis in unsere Klinik zur Aufnahme kam.

ll	Al-ter	Beginn d.Hepa-titis Mens	Verlauf Behandl. tg.Serum-bili.	Spätschaden	Partus	Kind (Alter b. Katam-nese)
K.A.	37	II	45 B.tg. 13,9mg%	keine Katamnese		
O.E.	19	III	30 B.tg. 8,0mg%	Speisenunver-träglichkeit	normal	normal (9 J.)
W.E.	21	III	26 B.tg. 2,6mg%	keine Katamnese		
B.L.	26	III	26 B.tg. 4,6mg%	leichte Ober-bauchschmerzen	normal	normal (2 1/2J.
U.A.	28	III	38 B.tg. 4,3mg%	beschwerdefrei	normal	normal (2 J.)
L.P.	20	III	schwer 18,8mg%	keine Katamnese	Inter-ruptio	
B.G.	25	III	schwer 1,2mg%	Erbrechen u.Ob. bauchschmerz.	Inter-ruptio	
G.E.	17	IV	46 B.tg. 7,8mg%	beschwerdefrei	normal	normal (3 J.)

Fall	Alter	Beginn d.Hepatitis Mens	Verlauf Behandl. tg.Serumbili.	Spätschaden	Partus	Kind (Alter Katamnese)
9)T.H.	35	V	5,0mg%	beschwerdefrei	Totgeb. Mens V	
10)H.A.	21	V	63 B.tg. 4,8mg%	Unverträglichk. u. Schmerzen	normal	normal (3 1/
11)G.B.	26	V	schwer 3,7mg%	beschwerdefrei	normal	normal (1 J.)
12)M.M.	29	VII	75 B.tg. 3,4mg%	Speisenunverträglichkeiten	normal	normal (8 J.
13)W.T.	30	VII	39 B.tg. 1,2mg%	beschwerdefrei	normal	normal (8 J.
14)W.G.	27	VII	15 B.tg. 2,2mg%	Unverträglichk. u. Schmerzen	normal	normal (7 1/
15)G.R.	41	VII	63 B.tg. 11,4mg%	Unverträglichk. u. Schmerzen	normal	normal (4 J.
16)B.L.	30	VII	16 B.tg. 1,1mg%	Speisenunverträglichkeiten	normal	normal (3 J.
17)B.L.	19	VIII	4,4mg%	beschwerdefrei	Frühgeb. Mens VIII	normal (10 J
18)B.U.	18	VIII	41 B.tg. 7,6mg%	keine Katamnese	Frühgeb. Mens VIII/IX	
19)E.G.	24	IX	2,3mg%	Oberbauchschmerzen	normal	normal (10 J
20)K.H.	38	IX	2,7mg%	Speisenunverträglichkeiten	normal	normal (9 J.
21)K.P.	29	IX	45 B.tg. 3,8mg%	Speisenunverträglichkeiten	normal	normal (4 1/

Tabelle Nr. 13

Frl. K.A., 37 Jahre alt, Virushepatitis bei Erstschwangerschaft Mens II.

Stationäre Behandlung: 14.1. - 27.2.1950

In der Anamnese 1947 Gelbsucht, nicht behandelt. Bei den beiden letzten Perioden starke Übelkeit. Letzte Periode Ende November 1949 (errechneter Geburtstermin Anfang September 1950). Ende Dezember 1949 Mattigkeit, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Fieber, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen und Schnupfen. Mitte Januar 1950 Skleren- und Hautikterus, dunkler Urin, Ikterus in der Umgebung, sowie Eingriffe, insbesondere Injektionen, im vorausgegangenen Halbjahr wurden negiert.
37-jährige Patientin in mittlerem Ernährungs- und Allgemeinzustand (1,60 m / 56,2 kg). Deutlicher Skleren- und Hautikterus. Auskultatorische Zeichen einer Bronchitis. Leber in der rechten MCL 2 Qf unter dem Rippenbogen. Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens II. Temperatur 38,8°, Puls 100 min., RR 120/80 mm Hg.

BKS 21/42 mm. Im Blutbild geringfügige Leukocytose. Gesamtserumbilirubin 8,2 mg%. Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung. Zunächst weiterer Anstieg des Serumbilirubins auf 13,9 mg%. Takatareaktion 50 mg%. Vom 11. Behandlungstag an Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Rückbildung der Leberergrößerung. Entlassung am 45.Behandlungstag in gutem Zustand.
Eine Katamnese konnte nicht erhoben werden, da die Patientin unserem Gesichtskreis entschwunden ist.

Frl. O.E., 19 Jahre alt, Virushepatitis bei Erstschwangerschaft Mens III

Stationäre Behandlung: 14.9. - 13.10.1950

In der Anamnese 1947 Appendektomie, 1948 Hüftgelenksentzündung und Tonsillektomie, 1949 Unterleibsentzündung. Im Januar 1950 stationärer Aufenthalt in der Nervenklinik Tübingen zur Elektroschockbehandlung nach Suicidversuch.

Menarche mit 14 Jahren, unregelmäßge Menstruation alle 2-3 Wochen. Letzte Periode am 25. Juni 1950. Wegen der Menstruationsstörung muß der errechnete Geburtstermin vom 2.4.51 als etwas unsicher angesehen werden. Im August 1950 mit Hyperemesis gravidarum in der Landesfrauenklinik Stuttgart. Anfang September Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Leichte Schmerzen im rechten Oberbauch, starkes Hautjucken, Skleren- und Hautikterus. Ikterus in der Umgebung, sowie Eingriffe insbesondere Injektionen im vorausgegangenen Halbjahr wurden negiert.
19-jährige Patientin in mäßigem Allgemeinzustand. Deutlicher Skleren- und Hautikterus. Leber in der rechten MCL 2 Qf unter dem Rippenbogen, druckschmerzhaft. Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens III. Temperatur 37,2°, Puls 92 min., RR 95/50 mm Hg.

BKS 30/65 mm. Im Blutbild erhebliche Anämie (Hb 55 %, Erythrocyten 2,2 Millionen; F.I. 1,01). Gesamtserumbilirubin 8,0 mg%, Takatareaktion 90 mg%. Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Rasches Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Abnahme der Lebervergrößerung. Zwischen dem 2. und 10. Behandlungstag mehrmals Erbrechen. Geringe Besserung der Anämie. Entlassung in gutem Zustand am 30. Behandlungstag.
Ende Januar (Mens VII-VIII) stationär in der Landesfrauenklinik Stuttgart wegen blutender Portioerosion. Am 6.4.51 komplikationslose Spontangeburt eines lebensfrischen, weiblichen Kindes (51 cm/3610 gr.) aus I.HHL. Manuelle Placentaablösung mit Lösungsblutung. Im Wochenbett Endometritis mit reichlichen schmierigen und blutigen Lochien. Weiterbehandlung der sekundären Anämie.

Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 9 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Patientin hat heute noch Unverträglichkeit von fetten Speisen.

Frau W.E., 21 Jahre alt, Virushepatitis (möglicherweise Serumhepatitis) bei Graviditas Mens III.

Stationäre Behandlung: 16.7. - 10.8.1951

In der Anamnese häufig Husten. 1938 Prozess in der Lunge. Menarche mit 16 Jahren, regelmäßige Menstruation mit heftigen Kreuzschmerzen. Ende Februar 1951 eine Blutentnahme. Ikterus in der Umgebung wurde negiert. Letzte Periode am 2. Mai 1951 (errechneter Geburtstermin 9.2.52). Seit Mitte Juni schon häufiges Erbrechen; Anfang Juli Mattigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl. Bei mäßigem Appetit öfters Brechreiz und Erbrechen. Skleren- und Hautikterus, geringer Juckreiz in den Augen. Dunkle Stühle und dunkler Urin.
21-jährige Patientin in gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand (1,62 m /52,9 kg). Leber und Milz nicht tastbar. Mäßiger Skleren- und Hautikterus. Uterus entsprechend einer Graviditas Mens III. Temperatur 37,3°; Puls 72 min., RR 105/65 mm Hg. BKS 13/37 mm. Blutbild unauffällig. Gesamtserumbilirubin 2,6 mg%, Takatareaktion über 100 mg%. Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Rasches Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Entlassung am 26.Behandlungstag in gutem Zustand.
Eine Katamnese konnte nicht erhoben werden, da die Patientin unserem Gesichtskreis entschwunden war.

Frau B.L., 26 Jahre alt, Virushepatitis bei Erstschwangerschaft Mens III.

Stationäre Behandlung: 26.2. - 23.3.1957

In der Anamnese als Kind Lungenentzündung. Blutarmut mit 11 Jahren. 1956 Gallenblasenbeschwerden mit Übelkeit und Erbrechen. Menarche mit 16 Jahren, regelmäßige Menstruation. Anfang Januar 1957 mehrere Injektionen, Ikterus in der Umgebung wurde neugiert. Mitte Februar 1957 Appetit-

losigkeit, Übelkeit, Völlegefühl und nach links ausstrahlen Schmerzen in der Magengegend. Sklerenikterus, helle Stühle und dunkler Urin.
26-jährige Patientin in gutem Ernährungs- und Kröperzustand. Deutlicher Skleren- und Hautikterus, mäßiger Zungenbelag, Leber druckschmerzhaft, nicht vergrößert. Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens III. Temperatur 37,2°; Puls 82 min., RR 120/60 mm Hg.
BKS 35/60 mm. Blutbild normal. Leberfunktionsproben im Sinne einer Leberparenchymschädigung verändert (Gesamtserumbilirubin 4,6 mg%, Takatareaktion 80 mg%, alkalische Phosphatase 11 KAE, Thymolprobe 3 MLE, Serumeisen 322 γ%, Serumkupfer 179 γ%). Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Rasches Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Entlassung am 26. Behandlungstag in gutem Zustand.
Am 8.9.1957 nach Blasensprengung Spontangeburt eines lebensfrischen, männlichen Kindes (50 cm/3470 gr.) aus I.HHL. Temperaturanstieg intra partum. Wochenbettverlauf komplikationslos. Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 2 1/2 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Bei der Mutter seit der Entlassung aus unserer stationären Behandlung laufend leichte Oberbauchschmerzen, wegen der die Patientin jedoch nicht den Arzt aufsuchte. Bei diesen Beschwerden muß offen gelassen werden, ob sie eine Folge der Virushepatitis sind oder auf eine schwangerschaftsabhängige Gallenwegsaffektion zurückzuführen sind; dies umsomehr als die Anamnese gallenwegsweisende Beschwerden enthält. 1952 2. Schwangerschaft mit ständigem Unwohlsein und Erbrechen.

Frl. U.A., 28 Jahre alt, Virushepatitis (möglicherweise Serumhepatitis) bei Erstschwangerschaft Mens III.

Stationäre Behandlung: 6.8. - 13. 9. 1957

In der Anamnese gynäkologische Operation (Descensus). 1943 Gelbsucht, 1955 Pleuritis sicca, 1956 linksseitiger Schatte

auf der Lunge. Vor ca. 3-6 Wochen eine Blutentnahme, Ikterus in der Umgebung wurde negiert. Letzte Periode 30. Mai 1957 (errechneter Geburtstermin 7.3.58). Ende Juli 1957 Mattigkeit, und Müdigkeit. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Brechreiz und Obstipation. Helle Stühle und dunkler Urin.
28-jährige Patientin in mäßigem Ernährungszustand (1,68 m/ 49 kg). Skleren- und Hautikterus. Leber in der rechten MCL 1 Qf unter dem Rippenbogen, druckschmerzhaft. Milz am Rippenbogen tastbar. Temperatur 37,5°; Puls 68 min., RR 120/80 mm Hg.
BKS 10/18 mm. Blutbild unauffällig. Leberfunktionsproben im Sinne einer Leberparenchymschädigung verändert (Gesamtserumbilirubin 4,3 mg%, Takatareaktion 100 mg%, alkalische Phosphatase 4 KAE, Thymolprobe 3 MLE, Serumeisen 290 γ%, Serumkupfer 150 γ%, Fe/Cu 1,9). Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung. Rasches Abblassen des Ikterus bei jedoch auffallender Erhöhung des indirekten Serumbilirubins auf 2,1 mg%. Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Anhalten der Appetitlosigkeit und morgendlichen Übelkeit während der gesamten Dauer des stationären Aufenthaltes. Entlassung am 38. Behandlungstag in gutem Zustand.
Am 26.2.58 komplikationslose Geburt eines lebensfrischen, weiblichen Kindes (4000 gr.). Wochenbettverlauf normal. Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 2 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Bei der Mutter heute keine Beschwerden von Seiten der Leber mehr.

Frau L.P., 20 Jahre alt, Virushepatitis (oder Intoxikation durch ein Abortivum ?) bei Graviditas Mens III

Anamnese: Erbrechen, Ikterus, rostbrauner Urin, graue Stühle, kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch, starkes Hautjucken. Befund: Serumbilirubin 18,8 mg%, Takatareaktion 70 mg%, alkalische Phosphatase 12 KAE, Thymolprobe 7 MLE, Septische Temperaturen bis 40°, kleinflechiges Exanthem, Leber um 2 Qf unter dem rechten Rippenbogen vergrößert und druckschmerzhaft.

Verlauf: Nach erfolgloser Internistischen Behandlung und unverändertem Allgemeinbefinden wurde aus vitaler Indikation die Schwangerschaftsunterbrechung durchgeführt, worauf sich der schwere Zustand schlagartig besserte, das Fieber verschwand, der Ikterus allmählich abklang und die Patientin sich erholte.
Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung zeigte sich eine Nekrose der Dezidua und besonders der Eihäute. Eine Gewebsschädigung wurde vermutet. Der Embryo schien nicht geschädigt.

Frau B.G., 25 Jahre alt, Virushepatitis (möglicherweise Serumhepatitis) mit sekundärer Anämie bei Graviditas Mens III.

Die Patientin kam zur Aufnahme in das Paulinenhospital Stuttgart (Prof. Dr. MEYER-LIST). Da wir bei der Frage der Interruptio zu Rate gezogen wurden, wollen wir diesen Fall hier mitteilen:
Die Patientin hatte schon 7 Jahre zuvor eine langdauernde Hepatitis durchgemacht. Nach Abklingen des Ikterus blieb eine Leberschwellung bestehen, und die Patientin erholte sich trotz intensiver konservativer Behandlung nicht. Der Gesamteindruck sprach für das Bestehen einer ernstlichen Gefährdung. Es wurde eine Unterbrechung der Schwangerschaft beantragt, da eine Lebercirrhose zu befürchten war. Auch bestand die Möglichkeit einer Embryopathie und außerdem waren schon leichte Wehen eingetreten. Nach Durchführung der Interruptio erholte sich die Patientin zusehends und konnte bald in gutem Zustand entlassen werden. Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Fötus ergab keinen Anhalt für krankhafte Veränderungen an ihm, so daß zur Frage der Keimschädigung nichts ausgesagt werden kann.
Die katamnesische Befragung ergab, daß sich die Patientin 2-3 Jahre nach der Entlassung aus dem Paulinenhospital völlig wohl gefühlt habe. Inzwischen bekommt die Patientin jedoch häufig unabhängig von den Mahlzeiten besonders nachts kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch verbunden mit

Übelkeit und Erbrechen. Wegen dieser Beschwerden ist die Patientin ständig in ärztlicher Behandlung. Eine weitere Schwangerschaft ist nicht eingetreten.

Frl. G.E., 17 Jahre alt, Virushepatitis (möglicherweise Hepatitis epidemica) bei Erstschwangerschaft Mens IV.

Stationäre Behandlung: 26.11.1956 - 11.1.1957

In der Anamnese keine ernstliche Erkrankung. Menarche mit 12 Jahren, regelmäßige Menstruation. Letzte Periode am 4. August 1956 (errechneter Geburtstermin 11.5.1957). Seit Mitte September 1956 Übelkeit und Erbrechen. Mitte November mäßiger Appetit, Obstipation und Hautjucken. Ende November Sklerenikterus und dunkler Urin. Arbeitskollegin vor 5 Wochen Gelbsucht; Eingriffe insbesondere Injektionen im vorausgegangenen Halbjahr wurden negiert.
17-jährige Patientin in gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand (1,64 m/51,8 kg). Mäßiger Skleren- und Hautikterus, leichter Zungenbelag. Leber am Rippenbogen tastbar, Milz nicht palpabel. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens IV. Temperatur 36,9°; Puls 76 min., RR 125/80 mm Hg.

BKS 14/28 mm. Blutbild unauffällig. Leberfunktionsproben im Sinne einer Leberparenchymschädigung verändert (Gesamtserumbilirubin 6,6 mg%, Takatareaktion 100 mg%, alkalische Phosphatase 13 KAE, Thymolprobe 4 MLE, Serumeisen 188 γ%, Serumkupfer 260 γ%). Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung. Zunächst weitere Erhöhung des Serumbilirubins auf 7,8 mg%. Lebervergrößerung bis auf 3 Qf unter dem Rippenbogen mit Druckschmerzhaftigkeit. Vom 12. Behandlungstag an Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin.
Rückgang der Lebervergrößerung. Entlassung am 46. Behandlungstag in gutem Zustand.
Am 7.5.57 Geburt eines lebensfrischen Kindes. Komplikationsloser Wochenbettverlauf. Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 3 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Bei der Mutter keine als posthepatitisch zu deutenden Beschwerden.

Frau T.H., 35 Jahre alt, Virushepatitis bei Erstschwangerschaft Mens V. Wahrscheinlich Schwangerschaftsrezidiv. Totgeburt Mens V.

Stationäre Behandlung: 22.7. - 8.8.1952

In der Anamnese von September bis November 1951 wegen Hepatitis epidemica stationär im Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart. Menarche mit 13 Jahren, regelmäßige Menstruation. Letzte Periode am 3. März 1952 (errechneter Geburtstermin 10.12.52). Im Juni 1952 Blutentnahme zum WAR. Anfang Juli 1952 wegen Abortus imminens stationär in der Landesfrauenklinik Stuttgart, dort eine weitere Blutentnahme. Ikterus in der Umgebung wurde negiert. Mitte Juli 1952 Mattigkeit, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und häufiges Erbrechen. Hautjucken, Sklerenikterus, helle Stühle und dunkler Urin.
35-jährige Patientin in gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand (1,64 m/65 kg). Deutlicher Sklerenikterus, leichter Hautikterus. Leber und Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens V. Temperatur 37,2°; Puls 72 min., RR 100/65 mm Hg.
BKS 55/96 mm. Blutbild normal. Gesamtserumbilirubin 5 mg%, Takatareaktion 100 mg%. Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung. Allmähliches Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Vom 7. Behandlungstag an wiederholte Blutungen mit leichten Wehen. Am 18. Behandlungstag (8.8.52) Zunahme der Blutung und Verstärkung der Wehentätigkeit. Verlegung in die Landesfrauenklinik Stuttgart. Am 11.8.1952 tote, männliche Frühgeburt Mens V (30 cm).Keine Zeichen einer kindlichen Mißbildung. Weiterer Verlauf fieberfrei. Gesamtserumbilirubin auf den Normalwert zurückgegangen. Entlassung aus der Landesfrauenklinik auf eigenen Wunsch am 19.8.1952.

Patientin heute keine Beschwerden von Seiten der Leber mehr

Frl. H.A., 21 Jahre alt, Virushepatitis bei Erstschwangerschaft Mens V.

Stationäre Behandlung: 29.5. - 31.7.1956

In der Anamnese doppelseitige Lungenentzündung und Ulcus duodeni. Regelmäßige Menstruation. Letzte Periode im Januar 1956 (errechneter Geburtstermin im Oktober 1956). Ende Mai Appetitlosigkeit, Muskelschmerzen im Oberschenkel, Hautjucken, Obstipation und dunkler Urin, Ikterus in der Umgebung, sowie Eingriffe insbesondere Injektionen im vorausgegangenen Halbjahr wurden negiert.
21-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand (1,56 m/ 53,8 kg). Skleren- und Hautikterus. Leber und Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens V. Temperatur 37,0°; Puls 72 min., RR 115/70 mm Hg.
BKS 6/18 mm. Blutbild unauffällig. Leberfunktionsproben nur gering verändert (Gesamtserumbilirubin 4,8 mg%, Takatareaktion 100 mg%, alkalische Phosphatase 8 KAE, Thymolprobe 1 MLE), Serumeisen 340 γ %, Serumkupfer 260 γ %. Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Zunächst rasches Abblassen des Ikterus. Anfang der 6. Behandlungswoche Auftreten von Oberbauchschmerzen, vermehrter Juckreiz und Wiederanstieg des Serumbilirubins auf 3,4 mg%. Hepartest 56%. Weiterer Verlauf komplikationslos. Normalisierung der Leberfunktionsproben und Schwund der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Entlassung am 63. Behandlungstag in gutem Zustand.
Am 26.10.56 nach vorzeigigem Blasensprung Geburt eines lebensfrischen, männlichen Kindes (50 cm/3750 gr.). Kleiner Scheidenriß. Komplikationsloser Wochenbettverlauf. Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 3 1/2 Jahre alt. Es zeigte eine normale, körperliche und geistige Entwicklung. Die Mutter klagte bei der Befragung über nach der 2. Schwangerschaft (1958-59) aufgetretene "Koliken" und Krämpfe, sowie über noch bestehende Unverträglichkeiten insbesondere fetter Speisen.

Frau G.B., 26 Jahre alt, Virushepatitis mit Niereninsuffizienz bei Graviditas Mens V

Anamnese: Fieber bis 39°, diffuse Leibschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Ikterus, Müdigkeit und Durst.
Befund: Leber druckschmerzhaft, prätibiale und Knöchelödeme; Serumbilirubin 3,7 mg%, Takatareaktion 100 später 60 mg%, alkalische Phosphatase 27 KAE, Thymolprobe 5 MLE, Fe 67 γ %, Cu 414 γ %, SGOT-Transaminasen 32 %, deutliche Anämie 55 %. Im Urin UBG vermehrt und Eiweiß, im Sediment vereinzelt Erythrocyten, Leukocyten und hyaline Zylinder. Harnstoff im Blut 323 mg%.
Verlauf: Bei internistischer Behandlung Rückbildung des Ikterus und der Niereninsuffizienz.
Katamnese: Termingerechte, komplikationslose Geburt. Kind (1 Jahr) körperlich und geistig normale Entwicklung. Mutter beschwerdefrei.

Frau M.M., 29 Jahre alt, Virushepatitis (möglicherweise Serumhepatitis) mit geringfügiger Nierenbeteiligung bei Erstschwangerschaft Mens VII

Stationäre Behandlung: 23.5. - 6.8.1952

In der Anamnese 1943 Halsdrüsenabszeß. 1947 Lues, 1951 Laparotomie, dabei Appendektomie und Entfernung des linken und eines Teils des rechten Ovars (?). Letzte Periode am 11. November 1951 (errechneter Geburtstermin 18.8.52). 5 antiluetische Kuren, letzte Neosalvarsaninjektion von Ende Januar bis Mitte April 1952. Ikterus in der Umgebung wurde negiert. Mitte April 1952 Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen und Hautjucken. Dunkler Urin.
29-jährige Patientin in mäßigem Ernährungszustand (1,64 m/ 59,4 kg). Leichter Haut- und Sklerenikterus. Excreationen. Leber in der rechten MCL 2 Qf unter dem Rippenbogen, druckschmerzhaft. Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens VII. Temperatur 37°; Puls 64 min., RR 105/55 mm Hg.

BKS 31/60 mm. Blutbild unauffällig. Leberfunktionsproben im Sinne einer Leberparenchymschädigung verändert. (Gesamtserumbilirubin 3,4 mg%, Takatareaktion 100 mg%, Cadmiumprobe negativ, Weltmannband verkürzt). Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Zwischen dem 56. und 74. Behandlungstag leichter Blutdruckanstieg auf 130/70 mm Hg. Gleichzeitig im Urin neben reichlich Leukocyten mehrere hyaline und granulierte Zylinder (siehe Seite 8). Am 75. Behandlungstag (6.8.52) ziehende Schmerzen im Rücken und Unterbauch, keine Wehen. Nach Abgang von Fruchtwasser Verlegung in die Landesfrauenklinik Stuttgart wegen vorzeitigem Blasensprung. Am 10.8.52 komplikationslose Spontangeburt eines lebensfrischen, männlichen Kindes aus I. HHL. 10 Tage nach der Entbindung Verlegung der Patientin in das Marienhospital Stuttgart wegen starker Blutung. Dort Behandlung mit Bluttransfusionen und Leberschonkost.
Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 8 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Patientin hat heute noch häufig leichte Druckschmerzen im Oberbauch.

Frau W.Th., 30 Jahre alt, Virushepatitis mit geringfügiger Nierenbeteiligung bei Zweitschwangerschaft Mens VII. Schwangerschaftsdermopathie im Sinne eines Pruritus universalis.

Stationäre Behandlung: 28.6. - 5.8.1952

In der Anamnese 1937 Appendektomie. Menarche mit 15 Jahren, regelmäßige Menstruation. 1945 komplikationslose Geburt eines normalen, weiblichen Kindes. Gegen Ende dieser Gravidität erheblicher Pruritus, der post partum rasch abklang. Letzte Periode 26. November 1951 (errechneter Geburtstermin 3.9.52). Anfang Mai nach einem grippalen Vorstadium mäßiger Skleren- und Hautikterus mit Juckreiz, dunkler Urin und helle Stühle. Ikterus in der Umgebung, sowie Eingriffe ins-

besondere Injektionen im vorausgegangenen Halbjahr wurden negiert.
30-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand (1,57 m/ 53,9 kg). Mäßiger Skleren- und Hautikterus, Excreationen. Leber und Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens VII. Temperatur 37,2°; Puls 92 min., RR 153/80 mm Hg.
BKS 120/129 mm. Im Blutbild Leukocytose. Leberfunktionsproben im Sinne einer Leberparenchymschädigung verändert (Gesamtserumbilirubin 1,2 mg%, Takatareaktion 100 mg%, Cadmium negativ, Weltmannband verkürzt). Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Rasches Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Zwischen dem 12. und 29. Behandlungstag leichter Blutdruckanstieg auf 155/80 mm Hg. Gleichzeitig im Urin bei Opaleszenz bis leichter Trübung neben massenhaft Leukocyten vereinzelte granulierte Zylinder (siehe Seite 8). Keine Retention von Wasser oder harnpflichtigen Substanzen (RN 24 mg%). Zunahme des Pruritus bis zur Entlassung auf eigenen Wunsch und gegen ärztlichen Rat am 39. Behandlungstag.
Am 13.8.1952 Geburt eines lebensfrischen, männlichen Kindes, Dammriß 1. Grades. Komplikationsloser Wochenbettverlauf. Abklingen des Pruritus. Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 8 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Bei der Mutter keine als posthepatitisch zu deutende Beschwerden.

Frau W.G., 27 Jahre alt, Virushepatitis (möglicherweise Serumhepatitis) bei Erstschwangerschaft Mens VII.

Stationäre Behandlung: 13.8. - 27.8.1952

In der Anamnese als Kind Rachitis. 1945 Appendektomie. Wegen Schwangerschaftsanämie von Januar bis April Behandlung mit Leberpräparaten iv. Im August 1952 Penicillin- und Traubenzuckerinjektionen. Ikterus in der Umgebung wurde negiert.

Anfang August 1952 Übelkeit und ständiger Brechreiz. Ziehende Schmerzen beim Wasserlassen im Unterbauch, dunkler Urin und Fieber bis 39°.
27-jährige Patientin in etwas reduziertem Ernährungs- und ordentlichem Körperzustand (1,66 m/55,6 kg). Leichter Sklerenikterus. Leber in der rechten MCL 1 Qf unter dem Rippenbogen, leicht druckempfindlich. Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens VII. Temperatur 37,2°; Puls 68 min., RR 95/55 mm Hg.
BKS 52/93 mm. Blutbild im wesentlichen unauffällig. Leberfunktionsproben im Sinne einer Leberparenchymschädigung verändert (Gesamtserumbilirubin 2,2 mg%, Takatareaktion 100 mg%. Cadmiumprobe negativ, Weltmannband verkürzt, Rest-N 42 mg%). Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung. Im Sediment mehrere Leukocyten, einzelne Erythrocyten und vereinzelt Epithelien.
Rasches Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Rückgang der Lebervergrößerung. Entlassung am 15. Behandlungstag auf eigenen Wunsch und gegen ärztlichen Rat.
Am 6.10.52 termingerechte und komplikationslose Geburt eines lebensfrischen, weiblichen Kindes. Wochenbettverlauf ohne Besonderheiten. Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 7 1/2 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Patientin hat heute noch nach Diätfehlern Erbrechen, Durchfall und krampfartige Schmerzen im rechten Oberbauch.

Frau G.R., 41 Jahre alt, Virushepatitis bei Zweitschwangerschaft Mens VII.

Stationäre Behandlung: 14.2. - 16.4.1956

In der Anamnese häufige Anginen; Gelenkrheuma und Strumektomie mit späterer Rezidivoperation. Regelmäßige Menstruation. 1947 Zangengeburt eines normalen, weiblichen Kindes. Letzte Periode 8. Juli 1955 (errechneter Geburtstermin 15.4.56). Anfang Februar 1956 Müdigkeit und Kopfschmerzen. Appetitlosigkeit, Brechreiz und Schmerzen im ganzen Ober-

bauch. Später deutlicher Skleren- und Hautikterus, zunehmendes Hautjucken, grüne Stühle und dunkler Urin. Ikterus in der Umgebung, sowie Eingriffe, insbesondere Injektionen, im vorausgegangenen Halbjahr wurden negiert.
41-jährige Patientin in gutem Ernährungszustand (85 kg). Deutlicher Skleren- und Hautikterus, Excreationen. Leber in der rechten MCL 2 Qf unter dem Rippenbogen, Konsistenz vermehrt, scharfrandig und druckschmerzhaft. Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens VII.
Temperatur 37,4°; Puls 76 min., RR 130/70 mm Hg.
BKS 47/82 mm. Blutbild normal. Leberfunktionsproben im Sinne einer Leberparenchymschädigung verändert (Gesamtserumbilirubin 11,4 mg%, alkalische Phosphatase 8 KAE, Thymolprobe 6 MLE, Serumeisen 165 γ%, Serumkupfer γ%, Fe/Cu 0,68).
Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Rasches Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Rückgang der Lebervergrößerung, Abnahme des Pruritus. Entlassung am 63. Behandlungstag in gutem Zustand.
Termingerechte und komplikationslose Geburt eines lebensfrischen, männlichen Kindes. Wochenbettverlauf ohne Besonderheiten. Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 4 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Bei der Mutter heute noch Unverträglichkeit von fetten Speisen. Nach Diätfehlern Durchfälle und Anfälle von Übelkeit, Kopfschmerzen und Druckschmerzen im Oberbauch.

Frau B.L., 30 Jahre alt, Virushepatitis bei Drittschwangerschaft Mens VII.

Stationäre Behandlung: 28.8. - 12.9.1956

In der Anamnese häufige Anginen, Herzbeschwerden, Gelenkrheuma und Tonsillektomie. Menarche mit 14 Jahren, früher regelmäßige, jetzt unregelmäßige Menstruation. 1951 und 1953 normale Geburten. Letzte Periode am 6. Februar (errechneter Geburtstermin 13.11.56). Im Juni 1956 Übelkeit,

Mitte August heftig stechende Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Sodbrennen, Brechreiz und galligschleimiges Erbrechen. Dazu krampfartige Bauchschmerzen und Durchfälle. Dunkler Urin und manchmal auch dunkle Stühle. Zuletzt Sklerenikterus. Ikterus in der Umgebung, sowie Eingriffe insbesondere Injektionen im vorausgegangenen Halbjahr wurden negiert.

30-jährige Patientin in gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand (1,72 m/64,1 kg). Sklerenikterus nicht mehr vorhanden, Leber und Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens VII. Temperatur 36,4°; Puls 80 min., RR 100/50 mm Hg.
BKS 17,35 mm. Blutbild normal. Leberfunktionsproben nur gering verändert (Gesamtserumbilirubin 1,1 mg%, Takatareaktion 100 mg%, alkalische Phosphatase 4 KAE, Thymolprobe 2 MLE). Im Urin keine Ausscheidung von Gallenfarbstoffen. Untersuchung des Stuhls auf Blut positiv.
Rasches Absinken des Serumbilirubins auf den Normalwert. Reaktion des Stuhls auf Blut negativ. Entlassung am 16. Behandlungstag in gutem Zustand.
Am 14.11.56 Spontangeburt eines lebensfrischen, weiblichen Kindes (53 cm/3890 gr.) aus II.HHL. Unvollständiger DR. Wochenbettverlauf glatt und fieberfrei. Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 3 1/2 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Bei der Mutter heute noch Appetitlosigkeit und Unverträglichkeit von fetten Speisen.

Frau B.L., 19 Jahre alt, Virushepatitis bei Erstschwangerschaft Mens VIII.
Frühgeburt Mens VIII.

Stationäre Behandlung: 17.2. - 22.2.1950

In der Anamnese als Kind Gelbsucht. Menarche mit 14 Jahren, regelmäßige Menstruation. Letzte Periode am 3. Juli 1949 (errechneter Geburtstermin 10.4.1950). Seit Oktober 1949 häufiges Erbrechen, im Dezember 1949 und im Januar 1950 je eine Blutentnahme, Ikterus in der Umgebung wurde negiert.

Anfang Januar 1950 Blasenkatarrh und Schmerzen in der Nierengegend ohne Fieber. Anfang Februar Appetitlosigkeit, Hautjucken, Sklerenikterus, grau-weiße Stühle und dunkler Urin. Brennen beim Wasserlassen. Mitte Februar Hautikterus.

19-jährige Patientin in befriedigendem Allgemeinzustand (1,62 m/60,2 kg). Deutlicher Sklerenikterus, leichter Hautikterus, Zungenbelag, Leber und Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens VIII. Temperatur 37,2°; Puls 76 min., RR 90/65 mm Hg.
BKS 88/115 mm. Blutbild unauffällig. Gesamtserumbilirubin 4,4 mg%, Takatareaktion 80 mg%. Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Am 6. Behandlungstag (22.2.50) bei unverändertem Ikterus und Allgemeinbefinden Verlegung in die Landesfrauenklinik Stuttgart wegen einsetzender Wehentätigkeit. Am 22.2.50 Frühgeburt Mens VIII eines weiblichen Kindes (45 cm/1920 gr) Episiotomie und Naht. Ernährung des Kindes mit Ammenmilch; am 9.3.50 wegen Untergewicht zur Aufzucht ins Kinderkrankenhaus Stuttgart-Berg verlegt. Wochenbettverlauf komplikationslos. Abblassen des Ikterus bei der Mutter. Patientin am 13.3.50 in gutem Zustand aus der Landesfrauenklinik Stuttgart entlassen.
Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 10 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Bei der Mutter keine als posthepatitisch zu deutende Beschwerden mehr.

Frl. B.U., 18 Jahre alt, Virushepatitis bei Erstschwangerschaft Mens VIII.
Frühgeburt Mens VIII/IX

Stationäre Behandlung: 21.6. - 31.7.1956
(1.7. - 8.7. Landesfrauenklinik Stuttgart)

In der Anamnese Anfang Juni 1956 Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Übelkeit. Obstipation, leichter Skleren- und Hautikterus. Mitte Juni 1956 leichte Vorwehen, Ikterus in der Umge-

gebung, sowie Eingriffe insbesondere Injektionen im vorausgegangenen Halbjahr wurden negiert.
18-jährige Patientin in reduziertem Allgemeinzustand (1,70 m/55,8 kg). Deutlicher Skleren- und Hautikterus. Leber nicht sicher tastbar, druckempfindlich. Milz nicht palpabel. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens VIII. Temperatur 37,2°; Puls 72 min.
BKS 13,24 mm. Blutbild unauffällig. Leberfunktionsproben im Sinne einer Leberparenchymschädigung verändert (Gesamtserumbilirubin 7,6 mg%, Takatareaktion 90 mg%, alkalische Phosphatase 12 KAE, Thymolprobe 4 MLE). Im Urin Gallenfarbstoffe
Am 10. Behandlungstag Verlegung zur Entbindung in die Landesfrauenklinik Stuttgart (30.6.56). Nach Blasensprengung männliche Frühgeburt Mens VIII-IX (44 cm/2150 gr.) aus II. HHL. Kind lebensschwach, post partum laufend asphyktische Anfälle. Am 2.-3. Tag erheblicher Ikterus mit Ödemen am ganzen Körper. Aufzucht mit Sondierung, Ernährung mit Infusionen und Transfusionen. Kind am 31.7. mit ordentlichem Gedeihen und normaler Entwicklung ins Weraheim Stuttgart entlassen.
Patientin am 10. Tage nach der Entbindung (9.7.56) zur Weiterbehandlung ins Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart zurückverlegt. Gesamtserumbilirubin inzwischen auf 2,0 mg% gesunken. Leberfunktionsproben noch gering verändert. Im Verlauf rasches Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Entlassung am 41. Behandlungstag in gutem Zustand.
Eine Katamnese konnte nicht erhoben werden, da die Patientin unserem Gesichtskreis entschwunden war.

Frau E.G., 24 Jahre alt, Virushepatitis bei Erstschwangerschaft Mens IX

Stationäre Behandlung: 12.11. - 16.11.1949

In der Anamnese keine ernstliche Erkrankung. Anfang November 1949 bei gutem Allgemeinbefinden leichtes Hautjucken, helle Stühle und dunkler Urin. Ikterus in der Umgebung, so-

wie Eingriffe insbesondere Injektionen im vorausgegangenen Halbjahr wurden negiert.
24-jährige Patientin in gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand. Geringe Lippencyanose und Dyspnoe. Leichter Sklerenund Hautikterus. Leber etwas vergrößert, Milz nicht tastbar Fundus unteri entsprechend einer Graviditas Mens IX. Temperatur 36,8°; Puls 60 min., RR 120/85 mm Hg.
BKS 44/78 mm. Blutbild normal. Gesamtserumbilirubin 2,3 mg% Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Im Verlauf schien der Ikterus zuzunehemn. Einsetzen der Wehentätigkeit am 5. Behandlungstag. Verlegung zur Entbindung ins Charlottenhaus Stuttgart. Am 16.11.1949 Geburt eines lebensfrischen, männlichen Kindes. Außer einer Nachblutung komplikationsloser Wochenbettverlauf. Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin.
Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 10 1/2 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung Patientin im Verlauf der nächsten 2 Jahre gelegentlich rechtsseitige Oberbauchschmerzen bei unauffälliger Cholecystographie. Bei den folgenden Schwangerschaften (1951/1954) regelmäßig 3-4 Wochen vor der Entbindung Hautjucken, das nach der Geburt wieder abklang. Hierbei handelt es sich sehr wahrscheinlich um eine Schwangerschaftsdermopathie im Sinne eines Pruritus universalis.

Frau K.H., 38 Jahre alt, Virushepatitis (möglicherweise Serumhepatitis) bei Zweitschwangerschaft Mens IX.

Stationäre Behandlung: 28.12.1950 - 6.1.1951

In der Anamnese 1938 Brechdurchfall. Menarche mit 15 Jahren regelmäßige Menstruation. 1944 normaler Partus mit leichtem Fluor. Letzte Periode am 15. April 1950 (errechneter Geburtstermin 22.1.51). Ikterus in der Umgebung wurde negiert. Im Juli 1950 14 Tage lang täglich 2 mal 1 Penicillininjektion i.m. Anfang Dezember 1950 mäßiger Appetit.

Husten mit geringem Auswurf und Schmerzen am linken Rippenbogen. Mitte Dezember Verstärkung der Schmerzen. Skleren- und Hautikterus.
38-jährige Patientin in gutem Ernährungs- und Körperzustand (1,64 m/89,6 kg). Mäßiger Skleren- und Hautikterus. Vereinzelt trochene, mittelblasige RG über den Lungen. Leber und Milz nicht vergrößert. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens IX. Temperatur 37,1°; Puls 82 min., RR 145/90 mm Hg. BKS 70/105 mm. Blutbild unauffällig. Gesamtserumbilirubin 2,7 mg%, Takatareaktion 70 mg%. Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung.
Am 10. Behandlungstag bei unverändertem Ikterus und Allgemeinbefinden regelmäßige Eröffnungswehen. Nach dem Blasensprung Verlegung in die Landesfrauenklinik Stuttgart. Am 6.1.1951 komplikationslose Spontangeburt eines lebensfrischen, männlichen Kindes (49,5 cm/3200 gr.) Keine Zeichen einer Hepatitis beim Neugeborenen. Normaler Wochenbettverlauf. 8 Tage nach der Entbindung Gesamtserumbilirubin 0,5 mg%, Takatareaktion 80 mg%. Entlassung 3 Wochen nach der Entbindung in gutem Zustand.
Bei der Erhebung der Katamnese war das Kind 9 Jahre alt. Es zeigte eine normale körperliche und geistige Entwicklung. Patientin hatte 1953 weitere Schwangerschaft mit häufigem galligen Erbrechen in der ersten Hälfte. Heute noch Unverträglichkeit von fetten Speisen.

Frl. K.P., 29 Jahre alt, Virushepatitis bie Drittschwangerschaft Mens IX.

Stationäre Behandlung: 17.11. - 31.12. 1959

In der Anamnese kein Anhalt für eine durchgemachte schwere Erkrankung. 1948 und 1954 normale Geburten. Letzte Periode Anfang März 1959 (errechneter Geburtstermin etwa vom 12.-19.12.59). Im Mai 1959 Blutentnahme, im Juni 1959 Zimmergenossin Ikterus. Die Blutentnahme und der Ikterus können auf Grund der Inkubationszeit nicht als Infektionsquelle angesehen werden. Mitte November 1959 Abnahme des Appetits,

Hautjucken und Sklerenikterus.
29-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand (1,60 m/ 74 kg). Deutlicher Sklerenikterus, mäßiger Hautikterus, Excreationen. Leber und Milz nicht tastbar. Fundus uteri entsprechend einer Graviditas Mens IX. Temperatur 36,8°; Puls 76 min., RR 120/80 mm Hg.
BKS 40/80 mm. Blutbild unauffällig. Leberfunktionsproben im Sinne einer Leberparenchymschädigung verändert (Gesamtserumbilirubin 3,8 mg%, Takatareaktion 80 mg%, alkalische Phosphatase 15 KAE, Thymolprobe 3 MLE, SGOT-Transaminase 193 %, Serumeisen 78 γ%, Serumkupfer 496 γ%, Fe/Cu 0,16). Im Urin Gallenfarbstoffausscheidung. Im Sediment reichlich Leukocyten, einzelne hyaline und granulierte Zylinder. Rasches Abblassen des Ikterus unter Verschwinden der Gallenfarbstoffe aus dem Urin. Am 28. Behandlungstag Verlegung zur Entbindung in die Landesfrauenklinik Stuttgart. Am 14.12.59 komplikationslose Spontangeburt eines lebensfrischen, männlichen Kindes (50,5 cm/3220 gr.). Patientin zur Weiterbehandlung am 15.12.59 ins Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart rückverlegt. Entlassung nach normalem Wochenbettverlauf am insgesamt 45. Behandlungstag der Hepatitis.
Bei Erhebung der Katamnese war das Kind 4 1/2 Monate alt. Es zeigte gutes Gedeihen und eine normale Entwicklung. Die Mutter klagte noch über Unverträglichkeit insbesondere fetter Speisen.

Anhang:

Frau A.G., 33 Jahre alt, Virushepatitis (sehr wahrscheinlich Hepatitis epidemica) 6 Tage nach der Entbindung.

Stationäre Aufnahme: 23.3.1961

Anamnese: Ein Kind der Patientin erkrankte vor einem Monat (Mitte Februar) an Hepatitis. In dessen Kindergarten war im Dezember des vorausgegangenen Jahres eine Gelbsucht aufgetreten. Die Patientin selbst hatte vor ihrer Erkrankung keine Spritzen bekommen.

Am 17.3.61 wurde die Patientin 3 Wochen zu früh (errechneter Geburtstermin 7.4.61) von einem lebensfrischen, weiblichen Kind (49 cm/2480 gr) entbunden. Am 23.3. trat bei der Patientin im Wochenbett eine zunehmende Gelbfärbung der Skleren, Müdigkeit und Appetitlosigkeit sowie dunkler Urin auf. Gleichzeitig erkrankte ein zweites Kind der Patientin zuhause an Hepatitis.
Befund bei der Mutter: Skleren- und Hautikterus. Leber um 2 Qf vergrößert und leicht druckempfindlich. Im Urin Urobilnogen, Urobilin und Bilirubin vermehrt. Takatareaktion 90 mg%, Serumbilirubin 5,5 mg%, Tymolprobe 8 MLE, alkalische Phosphatase 10 KAE, SGOT-Transaminasen 250 %, Serumeisen 143 γ%, Serumkupfer 242 γ%, Fe/Cu 0,59.

Das Kind wurde nach der Geburt isoliert, in die Städt. Kinderklinik Stuttgart (Prof. Dr. GRUNDLER) verlegt und dort prophylaktisch mit 2 mal 2 ccm (2 Ampullen) Gamma-Globulin behandelt, da es sowohl diaplacentar durch die Virämie der Mutter in der Inkubationszeit als auch durch orale Infektion bei der Geburt angesteckt worden sein könnte. Es zeigte bisher (8 Wochen beobachtet) gutes Gedeihen und eine normale Entwicklung. Sein Befinden gab keinen Anhalt für eine Hepatitisinfektion während der Schwangerschaft oder unter der Geburt. Wir müssen es offen lassen, ob dieser Verlauf der Tatsache zu verdanken ist, daß es sich hier sicher um eine Hepatitis epidemica handelte und nicht um eine Serumhepatitis, die ja wie Seite 37 erwähnt in diesen Fällen gefährlicher ist, oder ob das Gamma-Globulin prophylaktisch wirkte.

V. Auswertung

In den Jahren 1949-1959 wurden am Karl-Olga-Krankenhaus in Stuttgart 311 Frauen mit einer Virushepatitis behandelt. In 21 Fällen traf die Erkrankung mit einer Schwangerschaft zusammen. Daraus ergibt sich eine Graviditätsmorbidität von rund 6,7 % (bei MARTINI 5,3 %, bei DÖRFLER 5,1 %).
Über die Verteilung der Krankheitsfälle auf die einzelnen Jahre orientiert Tabelle Nr. 14.

Jahr	Zahl der schwang. Patientinnen	Zahl der nichtschwang. Patientinnen
1949	1	35
1950	3	29
1951	3	25
1952	4	22
1953	0	15
1954	0	20
1955	0	31
1956	5	33
1957	2	31
1958	1	24
1959	2	25
Insgesamt	21	290 / 311

Tabelle Nr. 14

Das Durchschnittsalter der an Virushepatitis erkrankten Schwangeren betrug rund 26,6 Jahre und wich damit kaum von dem aus der Literatur bekannten Durchschnittsalter bei nichtschwangeren Hepatitiskranken ab.

Alter	Zahl der Patientinnen
bis 19 Jahre	4
zwischen 20 - 29 Jahre	11
zwischen 30 - 39 Jahre	5
40 Jahre und darüber	1

Tabelle Nr. 15

Das Auftreten der Virushepatitis in der Schwangerschaft ließ wie in der Literatur (HARTMANN und SCHOEN, MICKAL) keine jahreszeitliche Bindung erkennen.

Monat	Zahl der Patientinnen
Januar	2
Februar	3
April	1
Mai	1
Juni	2
Juli	4
August	3
September	2
November	3

Tabelle Nr. 16

Das Auftreten der Virushepatitis erfolgte jedoch wie bei anderen Autoren (DÖRFLER, HARTMANN, SCHUBERT, MICKAL, FRUCHT, PAUL, LONG, HOUEL, MEYER, INGERSLEW) bevorzugt im 3. Schwangerschaftsdrittel (siehe Tabelle Nr. 3 Seite 15).

HOUEL und Mitarb., EZES und BOURDON sahen eine besondere Häufung im 7. Schwangerschaftsmonat; auch bei unseren Beobachtungen traten in diesem Monat 5 Fälle auf, ohne daß wir daraus weitere Folgerungen ziehen möchten.

Mens	Pat.-Zahl	1., 2. und 3. Trimenon
I	0	7
II	1	
III	6	
IV	1	4
V	3	
VI	0	
VII	5	10
VIII	2	
IX	3	

Tabelle Nr. 17

Zu der Ansicht, daß Mehrgebärende in der Schwangerschaft eher an einer Virushepatitis erkranken als Erstgebärende (MICKAL, EZES, HOUEL, ARELLANO), konnten wir bei unserer geringen Zahl der Fälle keine ausreichende Parallele finden: 13 unserer Frauen erkrankten in der 1., 4 Frauen in der 2. und 3 Frauen in der 3. Schwangerschaft. Bei einer Patientin war die Zahl der vorausgegangenen Schwangerschaften nicht mit hinreichender Sicherheit zu ermitteln.

Die Möglichkeit einer Vorschädigung der Leber sahen wir - allerdings nur mit geringer Wahrscheinlichkeit - in 4 Fällen. Bei einer Patientin fand sich anamnestisch ein Ikterus im Kindesalter. Bei 3 weiteren Schwangeren ein Ikterus 14, 7 bzw. 3 Jahre vor der jetzigen Virushepatitis. Eine 35-jährige I-Gravide (Nr. 9) wurde bereits 3/4 Jahr vor

ihrer Aufnahme wegen einer Hepatitis epidemica in unserer Klinik stationär behandelt. Wenn man hier noch von einem Rezidiv sprechen kann, dann ist vielleicht eine Parallele zu der Meinung von MARTINI angedeutet, daß bei Schwangeren häufiger Rezidive der Virushepatitis beobachtet werden. Da in der Literatur Angaben über die Rezidivhäufigkeit in der Schwangerschaft fehlen, sei als Anhaltspunkt die Gesamtrezidivhäufigkeit der Virushepatitis mit etwa 10% genannt (DENNIG).

Für die Beobachtung von MARTINI und Mitarb., EZES und BOURDON, ZONDEK und BROMBERG, ARELLANO und Mitarb., daß Schwangere in schlechtem Ernährungszustand häufiger an einer Virushepatitis erkranken als Gravide in gutem Ernährungszustand, ergab sich in unserem allerdings zahlenmäßig kleinen Krankengut keine vergleichbare Erscheinung. Bei 13 Patientinnen war der Ernährungszustand gut und bei 8 Patientinnen etwas reduziert (unter Zugrundelegung der GEIGY-Tabellen). Eine Unterernährung konnte in keinem Fall festgestellt werden.

Die Frage nach der vermutlichen Infektionsquelle konnte - wie zu erwarten - mit den Mitteln der anamnestischen Befragung nur unbefriedigend gelöst werden: in 9 Fällen fanden sich anamnestisch Injektionen bzw. Blutentnahmen im vorausgegangenen Halbjahr, wobei in 6 Fällen - unter Berücksichtigung der Inkubationszeit - eine Serumhepatitis möglich war. In einem Fall konnte ein Ikterus in der Umgebung aufgedeckt werden, bei dem es sich sehr wahrscheinlich um eine Virushepatitis gehandelt hat; ein weiterer Umgebungsikterus schied auf Grund der Inkubationszeit als mögliche Infektionsquelle aus. In den restlichen 10 Fällen war die Anamnese in Bezug auf eine zu erwägende Infektionsquelle stumm.

Die klinische Symptomatologie zeigte auch in unserem Krankengut genau wie in der Literatur keine Abweichungen vom bekannten Bild der Virushepatitis. In Parallele zu THORLING, ZONDEK und BROMBERG fanden wir relativ häufig einen Pruritus in der Symptomatik. Von 21 Patientinnen klagten 10 über mehr oder weniger starkes Hautjucken. Es

besteht allerdings noch keine einheitliche Auffassung darüber, ob es sich bei dieser Erscheinung um ein gestotisches Zeichen oder um ein für die Virushepatitis in der Schwangerschaft typisches Symptom handelt.
Der Krankheitsverlauf kann in unserem Krankengut in den meisten Fällen als leicht und in einigen als mittelschwer bezeichnet werden. Bei 3 Patientinnen (Nr. 6, 7 und 11) verlief die Hepatitis jedoch schwer. Ein Koma hepaticum entwickelte sich aber in keinem Fall.
Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug bei den durchgehandelten Fällen im Durchschnitt 42,8 Tage und lag damit im Bereich der Krankenhausverweildauer bei Virushepatitis ohne Schwangerschaft.

Stat. Aufenthalt	Pat. - Zahl
zwischen 15 - 34 Tagen	4
zwischen 35 - 54 Tagen	7
zwischen 55 - 75 Tagen	4

Tabelle Nr. 18

4 unserer Patientinnen wurden nach 5, 6, 10 bzw. 18 Tagen zur Entbindung in eine Frauenklinik verlegt. Zwei weitere Frauen verließen am 15. bzw. 39. Tag die stationäre Behandlung auf eigenen Wunsch und gegen ärztlichen Rat.
Dem unkomplizierten Verlauf der Virushepatitis in der Schwangerschaft entsprachen die Laboratoriumsbefunde. Die Hyperbilirubinämie war wie auch bei anderen Untersuchungen auffallend gering und betrug im Durchschnitt 5,5 mg% (maximal 18,8 mg% - minimal 1,1 mg%).

Serumbilirubin	Pat. - Zahl
zwischen 1 - 4,9 mg%	14
zwischen 5 - 9,9 mg%	4
zwischen 10 - 13,9 mg%	2
über 13,9 mg%	1

Tabelle Nr. 19

Die Hyperbilirubinämie klang nach 2 bis 3 Wochen ab. Bei den indirekten Serumlabilitätsproben machte sich die Konkurrenz zwischen der durch die Hepatitis bedingten γ-Globulinerhöhung und der schwangerschaftsbedingten Zunahme der α und β-Globuline deutlich bemerkbar, so daß die beobachteten Veränderungen insgesamt wenig signifikant waren. Die BKS war in beinahe allen Fällen (20) durch die Gravidität im Sinne einer Beschleunigung verändert.
Wesentliche Zeichen einer Schwangerschaftstoxikose kamen in unserem Patientengut nicht zur Beobachtung. Damit befinden wir uns in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur von MARTINI, EZES und BOURDON. Lediglich in einem Falle bestand während der gesamten Dauer des stationären Aufenthaltes Appetitlosigkeit und morgendliche Übelkeit. 4 weitere Patientinnen gaben anamnestisch für die bestehende Schwangerschaft eine Emesis oder Hyperemesis gravidarum an.
Bei der Katamnese, die in 17 Fällen 1-11 Jahre nach der in der Schwangerschaft durchgemachten Virushepatitis erhoben wurde, ergaben sich bei den befragten Frauen nur geringfügige Klagen. Obwohl beinahe alle Patientinnen posthepatitische Beschwerden angaben, erschien wegen der Geringfügigkeit dieser Beschwerden eine klinische Nachuntersuchung nicht erforderlich. In 5 Fällen fand sich eine Speisenunverträglichkeit, besonders für Fett, in 3 weiteren Fällen bestanden geringfügige Oberbauchbeschwerden zusammen mit

Speisenunverträglichkeiten. Von 2 Frauen wurde über gelegentliche leichte Oberbauchbeschwerden geklagt, wobei eine der Frauen Gallenblasenbeschwerden in der Anamnese aufwies. Eine Patientin (Nr. 7) gab allerdings stärkere Oberbauchschmerzen verbunden mit Übelkeit und Erbrechen an. 6 Frauen waren vollständig beschwerdefrei. Es muß allerdings offen gelassen werden, inwieweit es sich bei den geklagten Beschwerden um eine Folge der durchgemachten Hepatitis handelt, und wie weit die Schwangerschaft mit ihrem gehäuften Auftreten von Gallenwegsaffektionen als Ursache anzuschuldigen ist. In keinem der katamnestisch bearbeiteten Fälle ergab sich ein hinreichender Anhalt für eine posthepatitisch entstandene chronische Hepatitis oder Lebercirrhose. Es ist besonders hier die Schwierigkeit einer katamnestischen Erhebung ohne Laborkontrollen in Rechnung zu stellen. Ergänzend sei mitgeteilt, daß 10 oder 17 katamnestisch befragten Frauen erneut gravide wurden. Bei keiner dieser Frauen traten in den nachfolgenden Schwangerschaften ikterische Erkrankungen auf. Bei 2 der erneut gravide gewordenen Frauen wurde auch in den späteren Schwangerschaften eine Schwangerschaftsdermopathie im Sinne eines Pruritus universalis beobachtet.

Über den Verlauf der Geburt und die Entwicklung der Kinder können wir in 17 Fällen Mitteilung machen.

In 14 Fällen waren die Geburten termingerecht, verliefen komplikationslos und die Kinder entwickelten sich körperlich und geistig normal. Hier muß besonders betont werden, daß wir vor allem in solchen Fällen (Nr. 1 - 5), in denen die Virushepatitiserkrankung der Mutter in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten auftrag - soweit diese katamnestisch zu erfassen waren - keinen Hinweis auf eine Fruchtschädigung im Sinne einer Embryopathie fanden.

Daneben sahen wir 2 lebensschwache Frühgeburten Mens VIII und Mens VIII/IX (Nr. 17, 18), die sich später jedoch ebenfalls normal entwickelten. Nur in einem Fall beobachteten wir eine Totgeburt im 5. Schwangerschaftsmonat (Nr. 9). Damit sahen auch wir eine relative Häufung der Frühgeburten bei an Virushepatitis erkrankten Müttern, wie es in der

Literatur berichtet wird (MARTINI, DÖRFLER, HARTMANN, SCHUBERT, PAUL, CHARLTON, HOLLER, MICKAL, LONG, DIETEL u.a.). Errechnet man an Hand unseres kleinen Beobachtungsgutes eine orientierende relative Häufigkeitszahl für die Frühgeburten, so ergibt sich mit rund 14,2% eine gute Übereinstimmung mit der aus der gesamten Literatur errechneten Frühgeburtenhäufigkeit von rund 15,5% (siehe Seite 25). Bei keiner der von uns beobachteten Frühgeburten fand sich ein Anhalt für eine Embryo- oder Fetopathie. Überprüft man trotzdem die zeitlichen Beziehungen zwischen Schwangerschaft einerseits und Inkubationszeit der Hepatitis epidemica bzw. der Serumhepatitis andererseits, so ergibt sich bei Berücksichtigung der möglichen Infektionsquelle folgendes Bild:

rühgeb. ens	Pro- dromen	Inkub.zeit für Hep.ep.	Inkub.zeit für Ser.hep.	Umgeb. ikte- rus	Injek. od.Blut- enten.	Ent- wickl.
III/IX	VIII	VI -VII	III-VI	Ø	Ø	norm.
III	VIII	VI -VII	III-VI	Ø	VI -VII	norm.
	IV	III-IV	bis II	Ø	III-IV	Totgeb.

Tabelle Nr. 20

VI. Schwangerschaftsunterbrechung

Die Virushepatitis in der Schwangerschaft führt in einer nicht ganz kleinen Zahl von Fällen den Internisten und Gynäkologen am Bett der Kranken zusammen, um gemeinsam die Frage der Schwangerschaftsunterbrechung zu prüfen.
Eine mütterliche Indikation kann durch eine Verschlechterung des Krankheitsbildes oder ein drohendes Koma hepaticum gegeben sein. Eine kindliche Indikation kann aus einer möglichen Embryo- oder Fetopathie infolge der Hepatitis der Mutter hergeleitet werden. Allerdings würde es sich hier um eine eugenische Indiaktion handeln, die - zwar in anderen Ländern - aber in der Bundesrepublik bisher keine gesetzlichen Grundlagen hat. In der Literatur steht bei der Stellungnahme zur Schwangerschaftsunterbrechung wegen einer Virushepatitis die mütterliche Indikation im Vordergrund. Von beträchtlicher Anzahl Autoren wird die Interruptio wegen einer Virushepatitis abgelehnt (HARTMANN und SCHOEN, ZONDEK und BROMBERG, LONG und Mitarb., EZES und BOURDON, MARTINI und Mitarb., MANSELL, MICKAL, HEYNEMANN, THORLING, HOUEL und Mitarb.). Als Begründung hierfür wird angeführt, daß die geschädigte Leber gegenüber einem Operationstrauma vermehrt anfällig sei, und damit aus dem Eingriff eine Verschlimmerung der Hepatitis resultieren könne (HARTMANN und SCHOEN. LONG und Mitarb., ZONDEK und BROMBERG). Dies ist umsomehr zu beachten, da schon die gesunde Leber auf einen operativen Eingriff mit einem plötzlichen Versagen reagieren kann. man spricht deshalb in der angloamerikanischen Literatur von Liver Death und im französischen Schrifttum von Choc Hépathique (HARTMANN und SCHOEN). Als Gründe für die Leberinsuffizienz werden Narkose, Hunger und Eiweißmangel vor und nach der Operation, Durchblutungsstörungen und Eiweißzerfallprodukte angeführt (HARTMANN und SCHOEN). Weiter sei zu berücksichtigen, daß die Beendigung der Schwangerschaft keine wesentliche günstige Bedeutung für den weiteren Verlauf der Hepatitis sei, denn es werden Fälle beobachtet, in denen nach normaler Entbindung eine Verschlimmerung der Hepatitis im Wochenbett auftrat (ZONDEK und

BROMBERG, LONG und Mitarb.). Schließlich habe die internistische Therapie in den letzten Jahren selbst im Koma hepaticum günstige Ergebnisse gezeitigt, während die Resultate der operativen Behandlung unbefriedigend geblieben sind (HARTMANN und SCHOEN). Somit wird die Hepatitis während der Gravidität von den meisten Autoren nicht als Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung angesehen.
Andere Autoren sprechen sich mit Zurückhaltung für eine Interruptio aus, wenn sich trotz intensiver konservativer Therapie der Zustand der Kranken verschlechtert, oder ein Koma hepaticum droht (SCHUBERT und PETERS, DIETEL, FEKETE, NIXON, PAUL, INGERSLEW und TEILUM).
Nach NAUJOJOKS ist die akute Hepatitis niemals eine Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung, da sie in der Mehrzahl der Fälle auch während der Gravidität in wenigen Wochen in Heilung ausgeht. Besteht jedoch eine schwere nicht beeinflußbare Leberschädigung, so muß die zusätzliche Belastung durch den Föten wenn irgend möglich beseitigt werden, um die Mutter zu retten. SCHUBERT und PETERS sehen in der Virushepatitis bei Schwangeren im allgemeinen keine Indikation zur Interruptio. Sie sind aber bereit, bei drohendem Koma hepaticum von Fall zu Fall die Unterbrechung der Schwangerschaft zu erwägen. Im Gegensatz zu SCHUBERT und PETERS sieht DIETEL schon in einer Verschlechterung des Zustandes der Kranken die Indikation zur Interruptio, hält aber das drohende Koma hepaticum als für ein operatives Vorgehen ungeeignet. Besonderes Gewicht legt DIETEL auf die Auswahl des richtigen Zeitpunktes für den Eingriff, muß dabei allerdings einräumen, daß gerade die Erkennung des geeigneten Momentes äußerst schwierig ist. Die Leberfunktionsproben sind ihm nur ein unsicherer Indikator für die Schwere der Leberschädigung bzw. das Ausmaß der Verschlechterung. Somnolenz und Bewußtseinsstörungen betrachtet DIETEL bereits als Gegenanzeigen für ein operatives Vorgehen. Hinzu kommt, daß mit der Schwangerschaftsunterbrechung nicht der ursächliche Schaden, sondern nur eine zusätzliche Belastung der Leber ausgeschaltet wird; dafür muß aber als neues Risiko die Leberbelastung durch die Operation in Kauf genommen werden.

DIETEL führte bei 2 Patientinnen, die sich im Koma hepaticum befanden, eine Interruptio durch, beide Mütter und Kinder sind kurz nach der Operation gestorben. NIXON spricht sich für die Unterbrechung der Schwangerschaft aus, wenn "das Leben der Mutter in Gefahr ist". Es bleibt dem Autor selbst zweifelhaft, ob durch die Interruptio die Leberschädigung in irgend einer Weise günstig beeinflußt werden kann. NIXON beobachtete eine Patientin mit akuter Leberatrophie, die 48 Stunden nach der Entbindung starb. Eine Schwangerschaftsunterbrechung im Sinne einer vorzeitigen Geburtseinleitung halten PAUL, INGERSLEW und TEILUM für angezeigt. Als geeigneten Zeitpunkt geben sie die 36. Schwangerschaftswoche an (PAUL), wo der Fetus ein Gewicht von 2500 gr. erreicht hat (INGERSLEW und TEILUM).

Eine kindliche Indikation kann aus der Möglichkeit einer Embryopathie abgeleitet werden. Zwar ist die von DÖRFLER angegebene Mißbildungshäufigkeit der Kinder von 3,5 % (S. 41) nach einer Virushepatitis der Mutter in der Schwangerschaft nicht signifikant verschieden gegenüber der allgemeinen Mißbildungsquote von 2,4 % (MARTIUS) nach normaler Schwangerschaft. Da aber dieser prozentualen Berechnung Hepatitiserkrankungen aus der ganzen Schwangerschaft zu Grunde liegen, könnte es sein, daß sich die Rate von Mißbildungen bei Schwangeren, die in den ersten Monaten an Hepatitis erkranken, um einiges erhöhen würde. Diese Frage muß also noch offen bleiben bis größere Zahlen bekannt werden, wobei das erste Trimenon zu berücksichtigen wäre.

Auch aus der Möglichkeit einer Fetopathie infolge einer Virushepatitis der Mutter in der Schwangerschaft kann nach dem bisherigen Stand unseres Wissens kaum eine kindliche Indikation hergeleitet werden. Es ist daran zu denken, daß Fetopathien im Sinne einer Virushepatitis beobachtet werden. Die Mitteilungen hierüber in der Literatur sind sporadisch, sichere Zahlenangaben fehlen. Damit ist aber auch keine Möglichkeit gegeben, eine so schwerwiegende Entscheidung im positiven oder negativen Sinne zu fällen.

Zusammenfassend ergibt sich, daß eine Reihe von Autoren die Unterbrechung der Schwangerschaft wegen einer Virushepatitis ablehnt. Sie begründen ihre Ansicht damit, daß durch eine Unterbrechung die Hepatitis nicht gebessert werde, daß dagegen der Eingriff der Leber zusätzlich schaden könne. Andere Autoren empfehlen mit Zurückhaltung die Unterbrechung, falls sich der Zustand der Kranken verschlechtert oder ein Koma hepaticum droht.
Wir selbst haben in unserem Krankengut auch bei allen Fällen die Frage der Schwangerschaftsunterbrechung geprüft. Es zeigte sich, daß in 19 Fällen trotz Erhaltung der Schwangerschaft eine Ausheilung der Virushepatitis erreicht werden konnte. Bei 2 Fällen (Nr. 6 und 7) haben wir jedoch, nachdem der schwere Zustand der Kranken durch konservative Behandlung nicht gebessert werden konnte, eine Unterbrechung der Schwangerschaft empfohlen. Bei beiden verlief der Eingriff gut, und die schwere Hepatitis wurde schnell gebessert. Angesichts dieser Beobachtungen sind wir der Meinung, daß die Unterbrechung der Schwangerschaft immer - allerdings mit Vorsicht - zu erwägen ist. Wir raten dann zu einer Interruptio, wenn die Hepatitis einen irgendwie besorgniserregenden Eindruck macht: Führend ist dabei der klinische Eindruck, unterstützt wird er durch die Gesamtheit mehrerer Leberfunktionsproben. Obwohl der Eingriff nicht ohne Risiko ist, war er in den beiden dargestellten Fällen die einzige therapeutische Maßnahme, die zum Erfolg geführt hat.

VII. Zusammenfassung

Zwischen 1949 und 1959 kamen an unserer Klinik 311 Frauen mit einer Virushepatitis zur Aufnahme. In 21 Fällen traf die Virushepatitis mit einer Gravidität zusammen.
Die Morbiditätshäufigkeit betrug auf die beobachtete Gesamtzahl der weiblichen Virushepatitisfälle bezogen rund 6,7 %. Das Zusammentreffen von Virushepatitis und Gravidität erfolgte bevorzugt im letzten Schwangerschaftsdrittel. Die klinische Symptomatologie zeigte keinen wesentlichen Unterschied gegenüber nichtgraviden Virushepatitispatientinnen; es fiel jedoch eine mäßige Häufung des Pruritus auf. Bei den Laborbefunden wurde die Konkurrenz von Virushepatitis und Schwangerschaft deutlich. Die Verläufe waren überwiegend leicht, in einigen wenigen Fällen mittelschwer und in 3 Fällen schwer. Ein Koma hepaticum entwickelte sich in keinem Fall. Es kamen 2 Frühgeburten und 1 Totgeburt Mens V zur Beobachtung. Katamnestisch fanken sich bei den Müttern gehäuft Oberbauchschmerzen. Die Kinder entwickelten sich körperlich und geistig normal.
Damit stehen unsere Beobachtungen an einem allerdings kleinen Krankengut in guter Übereinstimmung mit den Resultaten in der neueren Literatur, die ausführlich gesichtet und wiedergegeben wird.
Abschließend haben wir die Indikation für eine Schwangerschaftsunterbrechung beim Zusammentreffen von Virushepatitis und Gravidität geprüft und glauben, daß der Eingriff, obwohl sicher nicht risikolos, doch immer zu erwägen ist.

Wir selbst haben bei 2 Patientinnen eine Interruptio empfohlen, bei beiden verlief der Eingriff gut, und die schwere Hepatitis wurde schnell gebessert.
Für eine endgültige Stellungnahme zu allen Fragen, die sich aus den Beziehungen zwischen Virushepatitis und Schwangerschaft ergeben, sind unsere Zahlen - und auch die in der Literatur bisher veröffentlichten Zahlen - zu klein. Deshalb wäre es nötig, daß noch mehr Material gesammelt würde.

Literaturverzeichnis

ADAMS : cit. nach FLAMM

ALBANESE, O. : Advanc. in Protein.Chem 1947

ALAGILLE, D. : Ärztl.Wschr. 12 (1957) p.951

ARELLANO, S.O., ENRILE R.R. TAMAYO, J.G. u. SANTOS,D.C. : Journ.of the Philippine Med. Ass. 33 (1957) p. 587

ARESIN, N. u. SOMMER, K.H. : Zbl. Gynäk. 72 (1950) p. 1329

BECKMANN, K. : Handbuch der inneren Medizin III. Band, 2. Teil 1952 Springer Verlag Berlin

BEIGLBÖCK, W. : Wien. med. Wschr. 109 (1959) p. 311

BELLIN, L.B. u. BAILIT,J.W. : Journ. Ped. 40 (1952) p. 60

BICKENBACH, W. : Arch. Gyn. 186 (1955) p. 370 cit. nach DÖRFLER

BLACK : cit. nach FLAMM

BLATTNER, R.J. : VIII. Internat. Kongreß Paed. Kopenhagen 1956

BOURQUIN : cit. nach FLAMM

BRACHET : cit. nach BÜCHNER

BROWN : cit. nach LYON

BÜCHNER, F. : Lehrbuch der spez. Pathol., Verlag Urban u. Schwarzenberg München 1956

Med. Klinik 47 (1952) p. 605

BÜCHNER, F., LETTERER, E. u. ROULET, F. : Handb. d. allg. Pathol. III. Band, 2. Teil 1960 Springer Verlag Berlin

BÜRGER, M. : Dtsch. med. Wschr. 39/40 (1943) p. 692

CAMERON : Quart. J. Med. 12 (1943) p. 139

CHARLTON, R.V. : Obst. and Gyn. 9 (1957) p. 595

COCKAYNE, E.A. : Quart. J. Med. (1912) p. 13

COLLINS, D.L. : Canad. Med. Ass. Journ. 75 (1956) p. 828

O'CONELL, W.T. : Am. J. of Obst. and Gyn. 63 (1952) p. 449

CULLINAN, E.R. : Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) p. 237

DENNIG, H. : Lehrb. der inneren Med. 1959 Verlag Thieme Stuttgart

Die Medizinische 45 (1959) p. 2153

DIETEL, H. : Ztschr. f. Geb. u. Gyn. 113 (1956) p. 209

Ber. über die ges. Gyn. u. Geb. 39 (1939) p. 1

Ztschr. Geb. u. Gyn. 128 (1947) p. 127

Geb. u. Frauenheilk. 12 (1952) p. 525

Zbl. Gyn. 74 (1952) p. 2042

Biol. u. Pathol. des Weibes VI. Band 1954 p. 517, Verlag Urban u. Schwarzenberg, Leipzig

DÖDERLEIN, G.u.SCHMIDT, H. : Zbl. Gyn. 79 (1957) p. 1

DÖRFLER, R. : Münch. med. Wschr. 99 (1957) p. 1664

Ärztl. Wschr. 13 (1958) p. 779

DOLL, E. : Mschr. f. Kinderheilk. 103 (1955) p. 391

DOLSHOK : cit. nach COLLINS

DRAKE u. DAVISSON : cit. nach COLLINS

ELLEGAST,H., GUMPERSBERGER,G. u. WEWALKA, F. : Wien. klin. Wschr. (1954) p. 507 p. 30 u. 42

EPPINGER : cit. nach HOFF

EZES,H. u. BOURDON,R. : Gyn. et Obst. 55 (1956) p. 288

FEKETE, A. : Zbl. Gyn. 5a (1951) p. 420

FELLINGER, K. u. Mitarb. : Klin. Wschr. 35 (1957) p. 901

FINDLAY, G.M. : Transact. Roy. Soc. Trop. Med. 31 (1937) p. 297

FINDLAY u. WILLCOX : cit. nach SIEDE

FLAMM, H. : Pränat. Infekt. des Menschen 1959 Thieme Stuttgart

FROEWIS u. PLATTNER : cit. nach DÖRFLER

FRUCHT,H.L. u. METCALFE,J. : New Engl. Journ. Med. 251 (1954) p. 1094

FUHRMANN, W. : Mschr. f. Kinderheilk. 106 (1958) p. 519

GEIGY-Tabellen : GEIGY, J.R. A.G. Basel Wiss. Tab. Ausgabe 1953

GOLDSTEIN, I. u. WEXLER, D. : Arch. Ophth. 5 (1931) p. 591

GREBE, H. : Verh. Dtsch. Ges. Path. (1954) p. 136

GREGG : cit. nach FLAMM

GRÖNVALL u. SELANDER : cit. nach ELLEGAST u.Mitarb.

GROS, H. : Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) p. 383

GROSSE-BROCKHOFF, F. : Einf. in die path. Physiol. 1950 Springer Verlag Berlin

GUTZEIT, K. : Münch. med. Wschr. 29/31 (1950) p. 1161/1295

Münch. med. Wschr. 89 (1942) p. 161/185

HAMBURGER u. HABEL : cit. nach FLAMM

HARTMANN, F. u. SCHOEN, R. : Geb. u. Frauenheilk. 15 (1955) p. 305

HAVENS, W.P. : Am. J. Gastro-Enterol. 24 (1955) p. 285

Klin. Wschr. 34 (1956) p. 825

Journ. am. med. Ass. 165 (1958) p. 1091

HEATH : cit. nach FLAMM

HEGGLIN, R. : Diff.diag. innerer Krankh. 1959 Verlag Thieme Stuttgart

HEILMEYER, L. : Lehrb. der spez. path. Physiol. 1955 Verlag Fischer Stuttgart

HELLBRÜGGE, Th.F. : Ann. Paed. 179 (1952) p. 226

HELLER, L. : Geb. u. Frauenheilk. 12 (1952) p. 963

HEYNEMANN, Th. : Arch., Gyn. 161 (1936) p. 212

HÖRSTEBROCK, R. : Klin. Wschr. (1947) p. 904

HOFBAUER, J. : Ztschr. f. Geb. u. Gyn. 61 (1908) p. 200

cit. nach MARTINI, DIETEL, HOUEL

HOFF, F. : Klin. Physiol. u. Pathol.1957 Verlag Thieme Stuttgart

Therapie innerer Krankh. 1960 Verlag Thieme Stuttgart

HOHLBEIN, R. : Med. Klinik 56 (1961) p. 93

HOLFELD, H. : Arch. Kinderheilk. 149 (1954) p. 270

HOLLER, G. : Biol. u. Pathol. des Weibes VI. Band 1954 p. 584

HOUEL, E., FABREGOULE, M. GARES, R. u. BOURDON, R. : Semaine des Hôpitaux de Paris 34 (1958) p. 1037

HSIA, D. YI-YUNG, TAYLOR, R.G. u. GELLIS, S.S. : Journ. Ped. 41 (1952) p. 13

IMAGAWA : cit. nach FLAMM

INGERSLEW, M. u. TEILUM, G. : Acta obstr. et gyn. Scand. 31 (1951) p. 74

JANEWAY : cit. nach ELLEGAST, STOKES

KACZMARECK, H. : Dtsch. Gesundheitsw. 13 (1958) p. 1576

KALK, H. : Dtsch. med. Wschr. 71 (1946) p. 250

cit. nach KRESBACH

KASS, A. : Acta Paed. 40 (1951) p. 239

KEHRER, E. : Arch. Gyn. 81 (1907) p. 129

Geb. u. Frauenheilk. 12 (1953) p. 1081

KEISER, G. : Helv. Paed. Acta 10 (1955) p. 470

KELLOG, C.S. u. WESP, J.E. : Am J. of Obst. and Gyn. 62 (1951) p. 1153

KLIER, E. : Wien. klin. Wschr. 68 (1956) p. 64

KRESBACH, E. : Wien. med. Wschr. 107 (1957) p. 604

KÜHN, H.A. : Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) p. 1390

KÜHNELT, H.J. u. POOL, P. : Zbl. Gyn. 77 (1955) p. 893

LAX, H. : Zbl. f. Geb. 132 (1950) p. 190

DE LEE, J.B.u.GREENHILL, J.P. : Principles and Practices in Obst. 1943 W.B. Saunders Co. p. 508

LEE : cit. nach COLLINS

LEY, H. u. LIEBEL, R. : Ärztl. Forschung (1954) p. 451

LONG, J.S., BOYSEN, H. u. PRIEST, F.O. : Am. J. of Obst. and Gyn. 70 (1955) p. 282

LYON, E. : Med. Klinik 55 (1960) p. 305

MC CALLUM : cit. nach SIEDE

MÄHRLEIN, W., KARWARTH, W. u. MOSSERT, H. : Ztschr. f. ges. inn. Med. 13 (1958) p. 698

MANGIAGALLI : cit. nach HEYNEMANN

MANSELL, R.V. : Am. J. of Obst. and Gyn. 69 (1955) p. 1136

MARTINI, G.A., v. HARNACK, G.A., und NAPP, J.H. : Dtsch. med. Wschr. 77 (1952) p. 40
Dtsch. med. Wschr. 78 (1953) p. 661

MARTIUS, H. : Lehrb. der Geburtshilfe 1959 Verlag Thieme Stuttgart

MAURATH : cit. nach BÜCHNER

MAYO : cit. nach FLAMM

MEDING und LUZ : cit. nach SIEDE

MEYER, A.W. : cit. nach FLAMM

MEYER, J. : Geb. u. Gyn. 15 (1955) p. 1013

MICKAL, ABE M.D. : Am. J. of Obst. and Gyn. 62 (1951) p. 409

v. MIKULICZ-RADECKI, F. : Lehrb. der Geb. 1950 Flensburg

MILOJCIC, B. : Münch. med. Wschr. 5 (1960) p. 229

MOORE : cit. nach FLAMM

MUNDT, G. u. PABST, R. : Kinderärztl. Praxis 23 (1955) p. 69

NAUJOKS, H. : Leitfaden der Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung 1954 Ferdinand Enke Verlag Stuttgart

NEEFE, J.R. u. STOKES : Am. med. Ass. 128 (1945) p. 1065

NISSEN, K. : Ärztl. Wschr. 12 (1957) p. 5

NIXON, W.C.W. : J. obst. Gynaec. Brit. Empire 54 (1947) p. 642/652

NEUWEILER, W. : Klin. Wschr. 18 (1939) p. 1050

NÜRNBERGER, L. : Arch. Gyn. 153 (1933) p. 1

OTTO, H. : Ztschr. f. ges. inn. Med. 12 (1957) p. 982

PAUL, W.M. : Obst. and Gyn. 6 (1955) p. 107

PHATAK, L.V. u. PATIL, K. : Indian J. Med. Science 10 (1956) p. 593

PHILIPP u. HÖRMANN : cit. nach MARTIUS

ROTH : cit. nach KEISER

SAINT-VEL : cit. nach SIEDE

REHN, ROTTWEILER und RÜBSAMEN : cit nach BÜCHNER

SANDER, M. : Viruskrankh. in Gyn. u. Geburtsh. 1953 Rostock

SAURER, A. : Mschr. f. Geb. 115 (1943) p. 16

SCHIFF und BUDGE : cit. nach HOUEL

SCHINZ : cit. nach WOLFF

SCHMIDT : cit. nach COLLINS

SCHRÖDER, R. : Die Schwangerschaft ein erhöhter Leistungsanspruch Leipzig 1949

SCHUBERT, R. u. PETERS, H. : Die Medizinische 10 (1954) p. 315

SCHULZ, W. : Geb. u. Frauenheilk. 18 (1958 p. 315

SEELICH, F. u. STOCKINGER,L.: Ztschr. f. Zellforsch. 39 (1953) p. 212

SEITZ, L. : Biol. u. Pathol. des Weibes VII. Band 1954 p. 830 u. 846

SEITZ u. SCHRÖDER : cit. nach GROS

SELANDER, P. : Berl. med. Ztschr. 1 (1950) p. 249

Acta Paed. 23 Suppl. 4 (1939)

HEAR	: cit. nach FLAMM
IEDE, W.	: Hep. ep. und ihre Folgezustände Verlag Barth Leipzig 1958
IEDE, W. u. MEDING, B.	: Klin. Wschr. 20 (1941) p. 1065
TOECKEL, W.	: Lehrb. der Geburtshilfe 1948 Verlag Fischer Jena
	cit. nach DÖRFLER
TOKES, J., WOLMAN, J., LANCHARD, MC. u. FARQUHAR	: Am. J. Dis. Child 82 (1951) p. 213
TOKES, J.	: J. of the Am. med. Ass. 154 (1954) p. 1059
TREAN, L.P.	: Ärztl. Wschr. (1958) p. 110
EMMELS	: cit. nach LYON
VANBORG, A.	: Acta obstr. et gyn Scand. 33 (1954) p. 434
WAN	: cit. nach FLAMM
HALHAMMER, O.	: Arch. Kinderheilk. 145 (1952) p. 100
	Ann. Paed. 181 (1953) p. 257
	VIII. Internat. Kongreß Paed. Kopenhagen 1956
HORLING, L.	: Acta med. Scand. 151, Suppl. 302 (1955)
ÖNDURY, G.	: Dtsch. med. Wschr. 76 (1951) p. 1029
	Schweiz. med. Wschr. 82 (1952) p. 1341
	Geb. und Frauenheilk. 12 (1952) p. 865
	Schweiz. med. Wschr. 83 (1953) p. 175

: Schweiz. med. Wschr. 87 (1957) p. 345/809

TOSTEVIN : cit. nach FLAMM

TRAISMANN : cit. nach COLLINS

TYLER : cit. nach LYON

VERLINDE, J.D.u.BOEHR,H.D. : Ned. tschr. geneesk. 86, II (1942) p. 1933

VOEGT, H. : Münch. med. Wschr. 89 (1942) p. 76

WOLF, H.J. : Einf. in die inn. Medizin 1957 Verlag Thieme Stuttgart

WILLARDSON : cit. nach LYON

WOLFF, J. : Mschr. f. Kind.98 (1950) p. 232

ZONDEK, B. u. BROMBERG, V.M.: J. am. med. Ass 138 (1948) p. 838

J.M.Sinai Hosp. 14 (1947) p. 222

Herrn Prof. Dr. Dennig danke ich für die Überlassung des Themas und der Fälle, sowie für das freundliche Interesse und die Unterstützung, die er meiner Arbeit bis zum Abschluß widmete.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Zitzmann für seinen Rat und seine Hilfe, die er mir jederzeit zu gewähren bereit war.

Lebenslauf

Am 1. September 1937 wurde ich als 7. Kind des Ernst Bruckmann, Präsident des Oberschulamts Nordwürttemberg, und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Pfeiffer, in Stuttgart geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule zu Stuttgart und Tübingen trat ich 1947 in das Private Mörike-Gymnasium Stuttgart ein, an dem ich am 24.2.1956 die Reifeprüfung ablegte. Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1956 an der Universität Tübingen, an der ich am 30.7.1958 die ärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1958/59 und Sommersemester 1959 studierte ich an der Universität Freiburg/Brsg.

Von dem Wintersemenster 1959/60 bis zum Sommersemester 1961 studierte ich wieder an der Universität Tübingen, an der ich am 22.12.1961 das medizinische Staatsexamen ablegte.